

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

OPDIVO 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg nivolumab.

Ett 4 ml hetteglass inneholder 40 mg nivolumab.

Ett 10 ml hetteglass inneholder 100 mg nivolumab.

Ett 12 ml hetteglass inneholder 120 mg nivolumab.

Ett 24 ml hetteglass inneholder 240 mg nivolumab.

Nivolumab er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver ml konsentrat inneholder 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som kan inneholde noen få mindre partikler. Oppløsningen har en pH på ca. 6,0 og en osmolalitet på ca. 340 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melanom

OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre.

Sammenlignet med nivolumab som monoterapi gir kombinasjonen av nivolumab med ipilimumab en økning i progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) kun hos pasienter med lav PD-L1-ekspressjon i tumor (se pkt. 4.4 og 5.1).

Adjuvant behandling av melanom

OPDIVO som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre, med melanom stadium IIB eller IIC eller melanom med lymfeknuteinvolvering eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner.

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne.

Neoadjuvant behandling av NSCLC

OPDIVO i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er indisert til neoadjuvant behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter hvor tumorer har PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % (se pkt. 5.1 for utvelgelseskriterier).

Neoadjuvant og adjuvant behandling av NSCLC

OPDIVO i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av OPDIVO som monoterapi som adjuvant behandling, er indisert for behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter med tumorer med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % (se pkt. 5.1 for utvelgelseskriterier).

Malignt pleuralt mesoteliom (MPM)

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av ikke-resektabelt malignt pleuralt mesoteliom hos voksne pasienter.

Nyrecellekarsinom (RCC)

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (se pkt. 5.1).

OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (se pkt. 5.1).

Klassisk Hodgkins lymfom (klassisk HL)

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimabvedotin.

Plateepitelkreft i hode og hals (SCCHN)

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkreft i hode og hals hos voksne med progresjon under eller etter platinabasert behandling (se pkt. 5.1).

Urotelialt karsinom

OPDIVO i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin er indisert til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter.

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes.

Adjuvant behandling av urotelialt karsinom

OPDIVO som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %, som har høy risiko for tilbakefall etter å ha gjennomgått radikal reseksjon av MIUC (se pkt. 5.1).

«Mismatch repair deficient» (dMMR) eller «microsatellite instability-high» (MSI-H) kolorektal kreft (CRC)

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) kolorektal kreft i følgende situasjoner:

- førstelinjebehandling av inoperabel eller metastatisk kolorektal kreft
- behandling av metastatisk kolorektal kreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi (se pkt. 5.1)

Plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC)

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %.

OPDIVO i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %.

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi.

Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen (OC eller GEJC)

OPDIVO som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoterapi (se pkt. 5.1).

Adenokarsinom i ventrikkelen, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus

OPDIVO i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling hos voksne pasienter med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkelen, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5 .

Hepatocellulært karsinom (HCC)

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel eller avansert hepatocellulært karsinom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må startes opp og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling.

PD-L1-testing

Hvis det spesifiseres i indikasjonen skal utvelgelse av pasienten for behandling med OPDIVO basert på PD-L1-ekspresjon, bestemmes ved hjelp av en CE-merket in vitro IVD-test for medisinsk utstyr. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal en alternativ validert test brukes (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

MSI/MMR-testing

Hvis det spesifiseres i indikasjonen skal utvelgelse av pasienten for behandling med OPDIVO basert på MSI-H/dMMR-tumorstatus vurderes med en CE-merket IVD med tilsvarende tiltenkt formål. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal en alternativ validert test brukes (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

Dosering

OPDIVO som monoterapi

Anbefalt dose av OPDIVO er enten nivolumab 240 mg hver 2. uke **eller** 480 mg hver 4. uke avhengig av indikasjon og populasjonen (se pkt. 5.1 og 5.2), som vist i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte doser og infusjonstider for intravenøs administrering av nivolumab som monoterapi

Indikasjon*	Anbefalte doser og infusjonstider
Melanom (avansert eller adjuvant behandling)	Voksne og ungdom (12 år og eldre og veier minst 50 kg): 240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 60 minutter eller over 30 minutter (adjuvant melanom, se pkt. 5.1)
	Ungdom (12 år og eldre og veier under 50 kg): 3 mg/kg hver 2. uke over 30 minutter eller 6 mg/kg hver 4. uke over 60 minutter
Nyrecellekarsinom Muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) (adjuvant behandling)	240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 60 minutter
Kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen (adjuvant behandling)	240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 30 minutter de første 16 ukene, etterfulgt av 480 mg hver 4. uke over 30 minutter
Ikke-småcellet lungekreft Klassisk Hodgkins lymfom Plateepitelkreft i hode og hals Urotelialt karsinom Plateepitelkarsinom i øsofagus	240 mg hver 2. uke over 30 minutter

*I henhold til indikasjon som monoterapi i pkt. 4.1.

Dersom pasienter med melanom, RCC, OC, GEJC eller MIUC (adjuvant behandling) må bytte fra behandlingsregimet med 240 mg hver 2. uke til behandlingsregimet med 480 mg hver 4. uke, bør den første dosen på 480 mg administreres to uker etter den siste dosen på 240 mg. Dersom pasienter må bytte fra behandlingsregimet på 480 mg hver 4. uke til behandlingsregimet på 240 mg hver 2. uke, bør den første dosen på 240 mg administreres fire uker etter den siste dosen på 480 mg.

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab

Melanom

Hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, er anbefalt dose 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene. Dette følges av en andre fase der nivolumab som monoterapi administreres intravenøst som enten 240 mg hver 2. uke **eller** som 480 mg hver 4. uke (se pkt. 5.1 og 5.2), som vist i tabell 2. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres:

- 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 240 mg hver 2. uke, **eller**
- 6 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 480 mg hver 4. uke.

Hos ungdom som er 12 år og eldre og veier under 50 kg, er anbefalt dose 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene. Dette følges av en andre fase der nivolumab som monoterapi administreres intravenøst som enten

3 mg/kg hver 2. uke **eller** som 6 mg/kg hver 4. uke (se pkt. 5.1 og 5.2), som vist i tabell 2. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres:

- 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 3 mg/kg hver 2. uke, **eller**
- 6 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 6 mg/kg hver 4. uke.

Tabell 2: Anbefalte doser og infusjonstider for intravenøs administrering av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved melanom

	Kombinasjonsfase, hver 3. uke i 4 doseringssykluser	Monoterapifase
Nivolumab	Voksne og ungdom som er 12 år og eldre: 1 mg/kg over 30 minutter	Voksne og ungdom (12 år og eldre og veier minst 50 kg): 240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 60 minutter Ungdom (12 år og eldre og veier under 50 kg): 3 mg/kg hver 2. uke over 30 minutter eller 6 mg/kg hver 4. uke over 60 minutter
Ipilimumab	Voksne og ungdom som er 12 år og eldre: 3 mg/kg over 30 minutter	-

Malignt pleuralt mesoteliom

Anbefalt dose er 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 6. uke. Behandling fortsettes i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Nyrecellekarsinom

Anbefalt dose er 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene. Dette følges av en andre fase der nivolumab som monoterapi administreres intravenøst som enten 240 mg hver 2. uke **eller** som 480 mg hver 4. uke, som vist i tabell 3. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres:

- 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 240 mg hver 2. uke, **eller**
- 6 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 480 mg hver 4. uke.

Tabell 3: Anbefalte doser og infusjonstider for intravenøs administrering av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved RCC

	Kombinasjonsfase, hver 3. uke i 4 doseringssykluser	Monoterapifase
Nivolumab	3 mg/kg over 30 minutter	240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 60 minutter
Ipilimumab	1 mg/kg over 30 minutter	-

dMMR eller MSI-H kolorektal kreft

Den anbefalte dosen for førstelinjebehandling av dMMR eller MSI-H CRC er 240 mg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke i maksimalt 4 doser, etterfulgt av monoterapi med nivolumab administrert intravenøst med enten 240 mg hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke, som vist i tabell 4. I monoterapifasen skal den første dosen med nivolumab administreres 3 uker etter den siste dosen med kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab. Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Den anbefalte dosen til pasienter som tidligere har fått fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi for dMMR eller MSI-H CRC, er 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene, etterfulgt av monoterapi med nivolumab administrert intravenøst 240 mg hver 2. uke, som vist i tabell 4. I monoterapifasen skal den første dosen med nivolumab administreres 3 uker etter den siste dosen med kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab.

Tabell 4: Anbefalte doser og infusjonstider for intravenøs administrering av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab for dMMR eller MSI-H CRC

		Kombinasjonsfase, hver 3. uke i 4 doseringssykluser	Monoterapifase
Nivolumab	Førstelinje	240 mg over 30 minutter	240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 30 minutter
	Etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi	3 mg/kg over 30 minutter	240 mg hver 2. uke over 30 minutter
Ipilimumab		1 mg/kg over 30 minutter	-

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Anbefalt dose er enten 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg nivolumab hver 3. uke administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 6. uke. Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Hepatocellulært karsinom

Anbefalt dose er 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for inntil 4 doser. Dette følges av en andre fase der nivolumab som monoterapi administreres intravenøst som enten 240 mg hver 2. uke **eller** som 480 mg hver 4. uke (se pkt. 5.1 og 5.2), som vist i tabell 5. Behandling anbefales inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres:

- 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 240 mg hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke.

Tabell 5: Anbefalte doser og infusjonstider for intravenøs administrering av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved HCC

	Kombinasjonsfase, hver 3. uke i 4 doserings-sykluser	Monoterapifase
Nivolumab	1 mg/kg over 30 minutter	240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 30 minutter
Ipilimumab	3 mg/kg over 30 minutter	-

OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib

Nyrecellekarsinom

Anbefalt dose er nivolumab administrert intravenøst som enten 240 mg hver 2. uke **eller** 480 mg hver 4. uke i kombinasjon med 40 mg kabozantinib administrert oralt hver dag.

Tabell 6: Anbefalte doser og infusjonstider for intravenøs administrering av nivolumab i kombinasjon med oral administrering av kabozantinib ved RCC

	Kombinasjonsfase
Nivolumab	240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 60 minutter
Kabozantinib	40 mg én gang daglig

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi

Ikke-småcellet lungekreft

Anbefalt dose er 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 6. uke og platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke. Etter at 2. syklus med kjemoterapi er fullført, fortsettes behandlingen med 360 mg nivolumab administrert intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke. Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

OPDIVO i kombinasjon med kjemoterapi

Neoadjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft

Anbefalt dose er 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i 3 sykluser (se pkt. 5.1).

Neoadjuvant og adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft

Den anbefalte dosen er 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser i den neoadjuvante fasen, etterfulgt av adjuvant behandling med nivolumab 480 mg som monoterapi hver 4. uke. Behandling anbefales inntil sykdomsprogresjon eller tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i opptil 13 sykluser (se pkt. 5.1).

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Anbefalt dose er 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1). Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Adenokarsinom i ventrikel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus

Anbefalt dose er 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke, **eller** 240 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi administrert hver 2. uke (se pkt. 5.1). Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom

Den anbefalte dosen er 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin hver 3. uke i opptil 6 sykluser, etterfulgt av nivolumab som monoterapi administrert intravenøst enten 240 mg hver 2. uke over 30 minutter **eller** 480 mg hver 4. uke over 30 minutter (se pkt. 5.1). Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder fra første dose, alt etter hva som inntreffer først.

Behandlingsvarighet

Behandling med OPDIVO, enten som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab eller andre legemidler, bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten (og opptil maksimal varighet av behandlingen hvis dette er spesifisert for en indikasjon).

For adjuvant behandling er maksimal behandlingsvarighet med OPDIVO 12 måneder.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kabozantinib, skal OPDIVO fortsettes til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Kabozantinib skal fortsettes til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Se preparatomtalen for kabozantinib.

Atypisk respons (dvs. en initiell forbigående økning av tumorstørrelse eller små, nye lesjoner innen de første månedene etterfulgt av reduksjon i tumorstørrelse) har blitt sett. Det anbefales å fortsette behandling med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos klinisk stabile pasienter med tidlige tegn på sykdomsprogresjon inntil bekreftelse av sykdomsprogresjon.

Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke for OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler. Basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser er beskrevet i tabell 7. Detaljerte retningslinjer for behandling av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4. Når nivolumab administreres i kombinasjon med andre legemidler, se preparatomtalen for disse andre legemidlene når det gjelder dosering.

Tabell 7: Anbefalte behandlingsmodifikasjoner for OPDIVO eller OPDIVO i kombinasjon

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjoner
Immunrelatert pneumonitt	Grad 2 pneumonitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake, radiografiske unormaliteter bedres og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 3 eller 4 pneumonitt	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert kolitt	Grad 2 diaré eller kolitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	Grad 3 diaré eller kolitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført
	- OPDIVO som monoterapi	
	- OPDIVO + ipilimumab ^a	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert hepatitt uten HCC	Grad 4 diaré eller kolitt	Seponer behandlingen permanent
	Grad 2 økt aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) eller totalbilirubin	Hold tilbake dosen(e) inntil laboratorieverdiene går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	Grad 3 eller 4 økt ASAT, ALAT eller totalbilirubin	Seponer behandlingen permanent

MERK: For RCC-pasienter med leverenzymøkninger som behandles med **OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib**, se doseringsveiledningene som etterfølger denne tabellen.

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjoner
Immunrelatert hepatitt med HCC	Hvis ASAT/ALAT er innenfor normale grenser ved baseline og øker til > 3 og ≤ 10 ganger ULN eller ASAT/ALAT ved baseline er > 1 og ≤ 3 ganger ULN og øker til > 5 og ≤ 10 ganger ULN eller ASAT/ALAT ved baseline er > 3 og ≤ 5 ganger ULN og øker til > 8 og ≤ 10 ganger ULN	Hold tilbake dosen(e) inntil laboratorieverdiene går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	ASAT/ALAT øker til > 10 ganger ULN eller Totalbilirubin øker til > 3 ganger ULN	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon	Grad 2 eller 3 økt kreatinin	Hold tilbake dosen(e) inntil kreatinin går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 4 økt kreatinin	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert endokrinopati	Symptomatisk grad 2 eller 3 hypotyreose, hypertyreose, hypofysitt Grad 2 binyreinsuffisiens Grad 3 diabetes	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider (hvis nødvendig ved symptomer på akutt inflammasjon) er fullført. Ved hormonsubstitusjonsbehandling ^b bør behandlingen opprettholdes så lenge ingen symptomer er til stede.
	Grad 4 hypotyreose Grad 4 hypertyreose Grad 4 hypofysitt Grad 3 eller 4 binyreinsuffisiens Grad 4 diabetes	Seponer behandlingen permanent
Immunrelaterte hudbivirkninger	Grad 3 utslett	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 4 utslett	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert myokarditt	Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Seponer behandlingen permanent (se pkt. 4.4)
	Grad 2 myokarditt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført ^c
	Grad 3 eller 4 myokarditt	Seponer behandlingen permanent

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjoner
	Grad 3 (første hendelse)	Hold tilbake dosen(e)
Andre immunrelaterte bivirkninger	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3, vedvarende grad 2 eller 3 til tross for behandlingsmodifikasjon, eller når kortikoiddosen ikke kan reduseres til 10 mg prednison eller tilsvarende per dag	Seponer behandlingen permanent

Merk: Toksisitetsgraderingene er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

- ^a Under administrering av andre behandlingsfase (nivolumab som monoterapi) etter kombinasjonsbehandling, seponer behandlingen permanent dersom grad 3 diaré eller kolitt oppstår.
- ^b Anbefaling for bruk av hormonsubstitusjonsbehandling er beskrevet under pkt. 4.4.
- ^c Sikkerheten ved å gjenoppta behandling med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos pasienter som tidligere har hatt immunrelatert myokarditt er ikke kjent.

OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler skal seponeres permanent ved:

- Grad 4 eller tilbakevendende grad 3-bivirkninger
- Vedvarende grad 2- eller 3-bivirkninger til tross for håndtering

Pasienter som behandles med OPDIVO må få utlevert pasientkortet og bli informert om risikoene som følger bruk av OPDIVO (se også pakningsvedlegget).

Når OPDIVO administreres i kombinasjon med ipilimumab og et av legemidlene holdes tilbake, bør det andre legemidlet også holdes tilbake. Dersom doseringen gjenopptas etter tilbakehold, bør enten kombinasjonsbehandlingen eller OPDIVO som monoterapi gjenopptas basert på evaluering av den enkelte pasient.

Når OPDIVO administreres i kombinasjon med kjemoterapi henvises det til preparatomtalene til de andre legemidlene det kombineres med for dosering. Hvis noen av legemidlene holdes tilbake kan det fortsettes med de andre legemidlene. Hvis doseringen gjenopptas etter et opphold kan enten kombinasjonsbehandlingen, OPDIVO som monoterapi eller kjemoterapi alene gjenopptas basert på evaluering av den enkelte pasient.

OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib ved RCC

Når OPDIVO brukes i kombinasjon med kabozantinib, gjelder behandlingsjusteringene angitt ovenfor i tabell 7 også for OPDIVO-komponenten. Ved økte leverenzymmer hos pasienter med RCC som behandles med OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib, gjelder i tillegg:

- Dersom ALAT eller ASAT er > 3 ganger øvre normalverdi (ULN) men ≤ 10 ganger ULN uten samtidig totalbilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både OPDIVO og kabozantinib holdes tilbake til bedring av disse bivirkningene til grad 0-1. Kortikosteroidbehandling kan vurderes. Reintroduksjon av ett av legemidlene eller reintroduksjon av begge legemidlene etter bedring kan vurderes. Ved reintroduksjon av kabozantinib, se preparatomtalen for kabozantinib.
- Dersom ALAT eller ASAT er > 10 ganger ULN eller > 3 ganger ULN med samtidig totalbilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både OPDIVO og kabozantinib seponeres permanent og kortikosteroidbehandling kan vurderes.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av OPDIVO hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått, bortsett fra hos ungdom som er 12 år og eldre med melanom. For tiden tilgjengelige data for OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab er beskrevet i pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2.). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for denne populasjonen. OPDIVO må administreres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig (totalbilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ og enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

OPDIVO er kun til intravenøs bruk. Det skal administreres som en intravenøs infusjon over en periode på 30 eller 60 minutter, avhengig av dosen (se tabell 1, 2, 3, 4 og 5). Infusjonen må administreres gjennom et in-line, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding med en porestørrelse på 0,2-1,2 mikrom.

OPDIVO skal ikke administreres som en hurtig intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Den totale dosen med OPDIVO som kreves kan infunderes direkte som en 10 mg/ml oppløsning eller kan fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6).

Ved administrering i kombinasjon med ipilimumab og/eller kjemoterapi, skal OPDIVO gis først, etterfulgt av ipilimumab (hvis aktuelt) og deretter kjemoterapi på samme dag. Bruk separate infusjonsposer og filtre for hver infusjon.

For instruksjoner om tilberedelse og håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Undersøkelse av PD-L1-status

Ved undersøkelse av tumorens PD-L1-status er det viktig å bruke godt validert og robust metodologi.

Vurdering av MSI/MMR-status

Ved undersøkelse av tumorens MSI-H og dMMR-status er det viktig å bruke godt validert og robust metodologi.

Immunrelaterte bivirkninger

Se preparatomtalene før behandlingsstart for de andre legemidlene det skal kombineres med når nivolumab skal administreres i kombinasjon. Immunrelaterte bivirkninger har forekommet hyppigere når nivolumab ble administrert i kombinasjon med ipilimumab, sammenlignet med nivolumab som monoterapi. Immunrelaterte bivirkninger har forekommet med lignende hyppighet når OPDIVO ble

administrert i kombinasjon med kabozantinib som ved monoterapi med nivolumab. Veiledningen nedenfor om immunrelaterte bivirkninger gjelder derfor for OPDIVO-komponenten i kombinasjonen, bortsett fra der annet er spesifikt nevnt. De fleste immunrelaterte bivirkningene ble bedre eller gikk tilbake med hensiktsmessig behandling, inkludert oppstart med kortikosteroider og behandlingsmodifikasjoner (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte bivirkninger som påvirker mer enn ett system i kroppen, kan oppstå samtidig.

Kardiale og pulmonale bivirkninger, inkludert lungeemboli, har også blitt rapportert med kombinasjonsterapi. Pasienter bør overvåkes kontinuerlig for kardiale og pulmonale bivirkninger, i tillegg til kliniske tegn, symptomer og unormale laboratoriefunn som indikerer elektrolyttforstyrrelser og dehydrering før og regelmessig under behandlingen. Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab bør seponeres ved livstruende eller tilbakevendende alvorlige kardiale og pulmonale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Pasienter bør overvåkes kontinuerlig (minimum opptil 5 måneder etter siste dose) ettersom en bivirkning med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab kan forekomme når som helst i løpet av eller etter seponering av behandlingen.

Ved mistenkte immunrelaterte bivirkninger bør tilstrekkelig evaluering gjøres for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen bør nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Hvis det brukes immunsuppresjon med kortikosteroider til behandling av en bivirkning og denne er bedret, bør en nedtrapping på minst 1 måneds varighet igangsettes. En rask nedtrapping kan føre til forverring eller tilbakefall av bivirkningen. Immunsuppressiv behandling uten kortikosteroider bør legges til hvis det er en forverring eller ingen forbedring til tross for bruk av kortikosteroider.

Hos pasienter med allerede eksisterende autoimmun sykdom tyder data fra observasjonsstudier på at risikoen for immunmedierte bivirkninger etter behandling kan være høyere med immunsjekkpunkthemmere, sammenlignet med risikoen hos pasienter uten allerede eksisterende autoimmun sykdom. I tillegg var oppblussinger av den underliggende autoimmune sykdommen vanlige, men de fleste var milde og håndterbare.

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab bør ikke gjenopptas mens pasienten får immunsuppressive doser med kortikosteroider eller annen immunsuppressiv behandling. Profylaktiske antibiotika bør benyttes for å forebygge opportunistiske infeksjoner hos pasienter som får immunsuppressiv behandling.

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår og ved enhver livstruende immunrelatert bivirkning.

Immunrelatert pneumonitt

Alvorlig pneumonitt eller interstiell lungesykdom, inkludert fatale hendelser, er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt slik som radiografiske endringer (f.eks. fokale mattglassfortetninger, flekkvise fortetninger), dyspné og hypoksi. Infeksjons- og sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved pneumonitt av grad 3 eller 4 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag.

Ved pneumonitt av grad 2 (symptomatisk) skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon

2 til 4 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelatert kolitt

Alvorlig diaré eller kolitt er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for diaré og tilleggssymptomer fra kolitt, slik som abdominalsmerter og slim eller blod i avføring. Cytomegalovirus (CMV)-infeksjon/reaktivering er rapportert hos pasienter med kortikosteroid-refraktær immunrelatert kolitt. Infeksiøs diaré og diaré av annet opphav skal utelukkes, og hensiktsmessige laboratorieprøver og undersøkelser må utføres. Om diagnosen kortikosteroid-refraktær immunrelatert kolitt bekreftes, skal det vurderes om det skal legges til et immunsuppressivt legemiddel til kortikosteriodbehandlingen eller om kortikosteriodbehandlingen skal erstattes med annen behandling.

Ved diaré eller kolitt av grad 4 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Nivolumab som monoterapi bør holdes tilbake ved diaré eller kolitt av grad 3, og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab som monoterapi gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, må nivolumab som monoterapi seponeres permanent. Diaré eller kolitt av grad 3 observert med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab krever permanent seponering av behandlingen og oppstart av kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved diaré eller kolitt av grad 2 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake. Vedvarende diaré eller kolitt bør behandles med kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelatert hepatitt

Alvorlig hepatitt er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hepatitt slik som økninger i transaminase og totalbilirubin. Infeksjons- og sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved økning av transaminase eller totalbilirubin av grad 3 eller 4 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved økning av transaminase eller totalbilirubin av grad 2 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake. Vedvarende økning av disse laboratorieverdiene bør behandles med kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon

Alvorlig nefritt og nyredysfunksjon er observert ved monoterapibehandling eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på nefritt eller nyredysfunksjon. De fleste pasientene har asymptomatiske økninger i serumkreatinin. Sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved økt serumkreatinin av grad 4 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved økt serumkreatinin av grad 2 eller 3 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelaterte endokrinopater

Alvorlige endokrinopater, inkludert hypotyreose, hypertyreose, binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt), hypofysitt (inkludert hypopituitarisme), diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på endokrinopater og for hyperglykemi og endringer i tyreoidfunksjon (ved oppstart av behandling, periodisk under behandling, og som indikert basert på klinisk evaluering). Pasienter kan oppleve fatigue, hodepine, endringer i mental status, abdominalsmerter, uvanlig avføringsmønster og hypotensjon, eller uspesifikke symptomer som kan ligne andre årsaker, som for eksempel hjernemetastaser eller underliggende sykdom. Med mindre en alternativ etiologi har blitt identifisert, bør tegn eller symptomer på endokrinopater anses som immunrelaterte.

Ved symptomatisk hypotyreose skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og hormonsubstitusjon for tyreoida innledes, hvis nødvendig. Ved symptomatisk hypertyreose skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake, og antityreoid midler bør innledes, hvis nødvendig. Kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag bør også vurderes ved mistanke om akutt inflammasjon i tyreoida. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Overvåkning av tyreoidfunksjon bør fortsette for å sikre at riktig hormonsubstitusjon benyttes. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved livstruende hypertyreose eller hypotyreose.

Ved symptomatisk binyreinsuffisiens av grad 2 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og fysiologisk kortikosteroids substitusjon innledes, hvis nødvendig. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved alvorlig (grad 3) eller livstruende (grad 4) binyreinsuffisiens. Overvåkning av binyrefunksjon og hormonnivåer bør fortsette for å sikre at riktig kortikosteroids substitusjon benyttes.

Ved symptomatisk hypofysitt av grad 2 eller 3 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og hormonsubstitusjon innledes, hvis nødvendig. Kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag bør vurderes ved mistanke om akutt inflammasjon i hypofysen. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved livstruende (grad 4) hypofysitt. Overvåkning av hypofysefunksjonen og hormonnivåer bør fortsette for å sikre at riktig hormonsubstitusjon benyttes.

Ved symptomatisk diabetes skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og insulinbehandling innledes, hvis nødvendig. Overvåkning av blodsukker bør fortsette for å sikre at riktig insulinbehandling blir gitt. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved livstruende diabetes.

Immunrelaterte hudbivirkninger

Alvorlig utslett er observert med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og sjeldnere med nivolumab som monoterapi (se pkt. 4.8). Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal holdes tilbake ved utslett av grad 3 og seponeres ved utslett av grad 4. Alvorlig utslett bør behandles med kortikosteroider i høye doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Sjeldne tilfeller av SJS og TEN, noen med dødelig utfall, er observert. Dersom symptomer eller tegn på SJS eller TEN oppstår, bør behandlingen med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres og pasienten henvises til et spesialisert senter for utredning og behandling. Dersom pasienten har utviklet SJS eller TEN ved bruk av nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, anbefales permanent seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Forsiktighet bør utvises når det vurderes bruk av nivolumab hos en pasient som tidligere har hatt en alvorlig eller livstruende hudbivirkning, ved tidligere behandling med andre immunstimulerende kreftlegemidler.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Følgende immunrelaterte bivirkninger ble rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene som ble behandlet med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab i kliniske studier på tvers av doser og tumortyper: pankreatitt, uveitt, demyelinisering, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve og 6. hjernenerve), Guillain-Barrés syndrom, myasthenia gravis, myastenisk syndrom, aseptisk meningitt, encefalitt, gastritt, sarkoidose, duodenitt, myositt, myokarditt, rabdomyolyse og myelitt. Tilfeller av Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom, hypoparatyreose, og ikke-infeksiøs cystitt har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.2 og 4.8).

Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger må det gjøres en hensiktsmessig evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på bivirkningens alvorlighetsgrad skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår, og ved enhver livstruende immunrelatert bivirkning.

Tilfeller av myotoksisitet (myositt, myokarditt og rabdomyolyse), noen med fatalt utfall, er rapportert med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer på myotoksisitet, skal nøye overvåking igangsettes og pasienten umiddelbart henvises til spesialist for vurdering og behandling. Ut ifra alvorlighetsgraden av myotoksisiteten, skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake eller seponeres (se pkt. 4.2) og egnet behandling innledes.

En grundig vurdering må gjøres dersom diagnosen myokarditt mistenkes. Pasienter med hjerte- eller hjerte-lungesyntomer bør utredes for potensiell myokarditt. Ved mistanke om myokarditt, bør behandling med en høy dose steroider (prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag) raskt igangsettes og en kardiologisk konsultasjon med diagnostisk undersøkelse i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer skal raskt utføres. Så snart en myokardittdiagnose er fastslått, skal behandling med nivolumab, eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, holdes tilbake eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Transplantatavstøtning av solide organer har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med nivolumab kan øke risikoen for transplantatavstøtning hos mottakere av solide organer. Fordelen av behandling med nivolumab versus risiko for mulig transplantatavstøtning bør vurderes hos disse pasientene.

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) har blitt observert med nivolumab som monoterapi og med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. Forsiktighet skal utvises når nivolumab administreres som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab. Hvis HLH blir bekreftet, skal administrering av nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres og behandling for HLH initieres.

Infusjonsreaksjoner

Alvorlige infusjonsreaksjoner er rapportert i kliniske studier med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Ved tilfelle av alvorlig eller livstruende infusjonsreaksjon skal infusjonen av nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab avsluttes og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes. Pasienter med milde eller moderate infusjonsreaksjoner kan få nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab med tett oppfølging og premedisinering i henhold til lokale retningslinjer for profylakse av infusjonsreaksjoner.

Sykdomsspesifikke forholdsregler

Avansert melanom

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser, autoimmun sykdom og pasienter som hadde fått systemiske immunsuppressiva før inklusjon i studien, var ekskludert fra de pivotale kliniske studiene med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.5 og 5.1). Pasienter med okulært/uvealt melanom var ekskludert fra pivotale kliniske studier på melanom. I tillegg ekskluderte CA209037 pasienter med bivirkninger av grad 4 relatert til anti-CTLA-4 behandling (se pkt. 5.1). Pasienter med funksjonsscore 2 ved baseline, leptomeningeale metastaser som var behandlet, okulært/uvealt melanom, autoimmun sykdom og pasienter som hadde bivirkninger av grad 3-4 relatert til tidligere behandling med anti-CTLA-4 ble inkludert i studie CA209172 (se pkt. 5.1). På grunn av manglende data for pasienter som hadde fått systemiske immunsuppressiva før inklusjon i studien, og for pasienter med aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser, bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Sammenlignet med nivolumab som monoterapi gir kombinasjon av nivolumab med ipilimumab en økning i PFS kun hos pasienter med lav PD-L1-ekspresjon i tumor. Forbedringen i OS var tilsvarende for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og nivolumab som monoterapi hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon i tumor ($PD-L1 \geq 1\%$). Før oppstart av kombinasjonsbehandlingen rådes leger til å evaluere de individuelle pasient- og tumorkarakteristikkene nøye, og ta i betraktning de observerte fordeler og toksisiteten til kombinasjonen i forhold til nivolumab som monoterapi (se pkt. 4.8 og 5.1).

Bruk av nivolumab hos melanompasienter med raskt progredierende sykdom

Leger bør vurdere den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før behandling startes opp hos pasienter med raskt progredierende sykdom (se pkt. 5.1).

Adjuvant behandling av melanom

Det foreligger ingen data vedrørende adjuvant behandling hos pasienter med melanom med følgende risikofaktorer (se pkt. 4.5 og 5.1):

- pasienter med tidligere autoimmun sykdom, og enhver tilstand som krever systemisk behandling med enten kortikosteroider (≥ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig) eller andre immunsuppressive legemidler
- pasienter som tidligere har fått behandling mot melanom (med unntak av pasienter behandlet med kirurgi, adjuvant radioterapi etter nevrokirurgisk reseksjon av lesjoner i sentralnervesystemet og tidligere adjuvant interferon fullført ≥ 6 måneder før randomisering)
- pasienter som tidligere har fått behandling med anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- eller anti-CTLA-4-antistoff (inkludert ipilimumab eller noe annet antistoff eller legemiddel som retter seg spesifikt mot T-celle-kostimulering eller sjekkpunktssignalveier)
- pasienter under 18 år.

På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Ikke-småcellet lungekreft

Førstelinjebehandling av NSCLC

Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, aktive (ubehandlede) hjernemetastaser, som

tidligere hadde fått behandling for avansert sykdom, eller som hadde sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner ble ekskludert fra den pivotale studien på førstelinjebehandling av NSCLC (se pkt. 4.5 og 5.1). Begrensede data er tilgjengelig hos eldre pasienter (≥ 75 år) (se pkt. 5.1). Hos disse pasientene skal nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi brukes med forsiktighet etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Behandling av NSCLC etter tidligere kjemoterapi

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller autoimmune sykdommer, symptomatisk interstitiell lungesykdom og pasienter som hadde mottatt systemiske immunsuppressiva før inklusjon ble ekskludert fra de pivotale kliniske studiene på ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (se pkt. 4.5 og 5.1). Pasienter med funksjonsscore 2 ved baseline ble inkludert i studie CA209172 (se pkt. 5.1). På grunn av manglende data for pasienter med autoimmune sykdommer, symptomatisk interstitiell lungesykdom, aktive hjernemetastaser og pasienter som hadde mottatt systemiske immunsuppressiva før inklusjon i studien, bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis. Leger bør ta hensyn til den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før oppstart av behandling hos pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom. Ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom ble det observert et høyere antall dødsfall innen 3 måneder med nivolumab sammenlignet med docetaxel. Faktorer assosiert med tidlig død var dårligere prognostiske faktorer og/eller mer aggressiv sykdom, kombinert med lav eller ingen PD-L1-ekspressjon i tumor (se pkt. 5.1).

Neoadjuvant behandling av NSCLC

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, inoperabel eller metastatisk sykdom, som tidligere hadde fått kreftbehandling for operabel sykdom, eller som hadde kjente EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner, ble ekskludert fra den pivotale studien på neoadjuvant behandling av operabel NSCLC (se pkt. 5.1). I fravær av data skal nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi brukes med forsiktighet hos disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Neoadjuvant og adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, perifer nevropati av grad 2 eller høyere, aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, inoperabel eller metastatisk sykdom, som tidligere hadde fått kreftbehandling for operabel sykdom, som hadde EGFR-mutasjoner eller kjente ALK-translokasjoner, eller som hadde hjernemetastaser, ble ekskludert fra den pivotale studien på neoadjuvant og adjuvant behandling av NSCLC (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Malignt pleuralt mesoteliom

Pasienter med primitivt peritonealt, perikardialt, testikulært eller tunica vaginalis-mesoteliom, interstitiell lungesykdom, aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon og hjernemetastase (med mindre kirurgisk resektert eller behandlet med stereotaktisk stråleterapi og ingen utvikling de siste 3 månedene før inklusjon i studien) ble ekskludert fra den pivotale studien på førstelinjebehandling av MPM (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data skal nivolumab i kombinasjon med ipilimumab brukes med forsiktighet hos disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko hos den enkelte.

Nyrecellekarsinom

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab

Pasienter med tidligere samtidige hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra de kliniske studiene med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av

manglende data bør nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

Pasienter med aktive hjernemetastaser, autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert fra de kliniske studiene med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib (se pkt. 4.5 og 5.1). I fravær av data skal nivolumab i kombinasjon med kabozantinib brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på et individuelt grunnlag.

Når nivolumab er gitt sammen med kabozantinib, er det rapportert større hyppighet av ALAT- og ASAT-økninger av grad 3 og 4 i forhold til ved monoterapi med nivolumab hos pasienter med avansert RCC (se pkt. 4.8). Leverenzymene bør overvåkes før oppstart av og periodisk gjennom behandlingen. Retningslinjer for medisinsk håndtering bør følges for begge legemidlene (se pkt. 4.2 og preparatomtalen for kabozantinib).

Klassisk Hodgkins lymfom

Pasienter med aktiv autoimmun sykdom og symptomatisk interstitiell lungesykdom ble ekskludert fra kliniske studier med klassisk HL (se pkt. 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Komplikasjoner ved allogen hematopoietisk stamcellebehandling (HSCT) ved klassisk Hodgkins lymfom

Tilfeller av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og transplantasjonsrelatert mortalitet (TRM) er observert ved oppfølgingen av pasienter med klassisk HL som gjennomgår allogen HSCT etter tidligere eksponering for nivolumab. Potensiell nytte av HSCT og mulig økt risiko for transplantasjonsrelaterte komplikasjoner bør nøye vurderes i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.8).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i etterkant av allogen HSCT er det etter markedsføring rapportert alvorlig GVHD som inntreffer raskt, noen med fatalt utfall. Behandling med nivolumab kan øke risikoen for alvorlig GVHD og død hos pasienter som har gjennomgått allogen HSCT, hovedsakelig hos dem som har hatt GVHD tidligere. Hos disse pasientene bør nytten av behandling med nivolumab vurderes opp mot den potensielle risikoen (se pkt. 4.8).

Hode- og halskreft

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon eller karsinom i nasofarynx eller spyttkjertel som de primære tumorstedene ble ekskludert fra den kliniske studien på plateepitelkreft i hode og hals (SCCHN) (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Leger bør ta hensyn til den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før oppstart av behandling hos pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom. Ved hode- og halskreft ble det observert et høyere antall dødsfall innen 3 måneder med nivolumab sammenlignet med docetaxel. Faktorer assosiert med tidlig død var ECOG-funksjonsstatus, rask progressiv sykdom etter tidligere platinaterapi og høy tumorbyrde.

Urotelialt karsinom

Behandling av avansert urotelialt karsinom

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra de kliniske studiene på urotelialt karsinom (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Adjuvant behandling av urotelialt karsinom

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline (unntatt pasienter med funksjonsscore på 2 ved baseline som ikke har mottatt neoadjuvant cisplatinbasert kjemoterapi og som anses som ikke kvalifisert for adjuvant kjemoterapi med cisplatin), tegn på sykdom etter kirurgi, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på adjuvant behandling av urotelialt karsinom (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

dMMR eller MSI-H kolorektal kreft

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på dMMR eller MSI-H metastatisk CRC (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab i kombinasjon med ipilimumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Førstelinjebehandling av ESCC

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, enhver hjernemetastase i anamnesen, aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon eller høy risiko for blødning eller fistel på grunn av tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende tumoren i øsofagus, ble ekskludert fra den kliniske studien på ESCC (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab i kombinasjon med ipilimumab eller kjemoterapi brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

I studien på førstelinjebehandling av ESCC ble det observert et høyere antall dødsfall innen 4 måneder med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab sammenlignet med kjemoterapi. Leger bør vurdere den forsinkede innsettende effekten av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab før behandling startes opp hos pasienter med dårligere prognostiske faktorer og/eller aggressiv sykdom (se pkt. 5.1).

Behandling av ESCC etter tidligere førstelinje kjemoterapi

Majoriteten av klinisk tilgjengelig data om plateepitelkarsinom i øsofagus er hos pasienter av asiatisk opprinnelse (se pkt. 5.1)

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, hjernemetastaser som var symptomatiske eller som krevde behandling, tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende øsofagus (f.eks. aorta eller luftveier), aktiv autoimmun sykdom, eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på ESCC (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Leger bør vurdere den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før behandling startes opp hos pasienter med ESCC. Et større antall dødsfall ble observert innen 2,5 måneder etter randomisering med nivolumab sammenlignet med kjemoterapi. Ingen spesifikke(e) faktor(er) assosiert med tidlig død kunne identifiseres (se pkt. 5.1).

Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, som ikke hadde fått samtidig kjemoradioterapi (CRT) forut for kirurgi, med operabel sykdom i stadium IV, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på kreft i øsofagus og den gastroøsofageale overgangen (se pkt. 4.5 and 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Adenokarsinom i ventrikkelen, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus

Pasienter som hadde ECOG-funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, ubehandlet metastase i sentralnervesystemet, aktiv, kjent eller mistenkt autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som

kreve systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på adenokarsinom i ventrikel, GEJ eller øsofagus (se pkt. 4.5 og 5.1). I fravær av data skal nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi brukes med forsiktighet hos disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Studien CA209649 ekskluderte pasienter med kjent positiv HER2-status. Pasienter med ubestemt status fikk lov til å delta i studien og representerte 40,3 % av pasientene (se pkt. 5.1).

Hepatocellulært karsinom

Pasienter som hadde ECOG-funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, tidligere levertransplantasjon, Child-Pugh C-leversykdom, en sykdomshistorie med samtidige hjernemetastaser, en sykdomshistorie med hepatisk encefalopati (innen 12 måneder før randomisering), klinisk signifikant ascites, infeksjon med hiv, eller aktiv koinfeksjon med hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV) eller HBV og hepatitt D-virus (HDV), aktiv autoimmun sykdom, eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert fra den kliniske studien av HCC (se pkt 4. 5 og 5.1). Det foreligger begrensede data for HCC-pasienter med Child-Pugh B. I mangel av data skal nivolumab i kombinasjon med ipilimumab etterfulgt av nivolumab brukes med forsiktighet hos disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko hos den enkelte.

Ved HCC ble det observert et høyere antall dødsfall innen 6 måneder med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab sammenlignet med lenvatinib eller sorafenib. En høyere risiko for død kan være forbundet med dårlige prognoser. Leger bør ta hensyn til denne risikoen før igangsetting av behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos pasienter med dårlige prognoser.

Pasienter på kontrollert natriumdiett

Hver ml av dette legemidlet inneholder 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium. Dette legemidlet inneholder 10 mg natrium per 4 ml hetteglass, 25 mg natrium per 10 ml hetteglass, 30 mg natrium per 12 ml hetteglass eller 60 mg natrium per 24 ml hetteglass. Dette tilsvarer henholdsvis 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % eller 3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Natriuminntaket kan variere dersom natriumklorid brukes til fortynningstrinnene.

Pasientkort

Alle som forskriver OPDIVO må være kjent med legeinformasjonen og retningslinjer for behandling. Forskriveren må diskutere risikoen av behandling med OPDIVO med pasienten. Pasienten vil få tildelt pasientkortet med hver resept.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff, og farmakokinetiske interaksjonsstudier har ikke blitt utført. Monoklonale antistoffer metaboliseres ikke av cytokrom P450-enzym (CYP) eller andre legemiddelmetaboliserende enzymer. Det antas derfor ikke at farmakokinetikken til nivolumab påvirkes når samtidig administrerte legemidler hemmer eller induserer disse enzymene.

Andre typer interaksjoner

Systemisk immunsuppresjon

Bruk av systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva ved baseline før behandling med nivolumab igangsettes, bør unngås på grunn av den potensielle innvirkningen på den farmakodynamiske aktiviteten. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes etter oppstart av nivolumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger. Foreløpige resultater viser at bruk av systemiske immunsuppressiva etter oppstart av nivolumabbehandling, ikke synes å motvirke responsen på nivolumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av nivolumab hos gravide kvinner. Studier i dyr har vist embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3). Det er kjent at humant IgG4 krysser placenta. Nivolumab er et IgG4 og har derfor potensiale til å overføres fra mor til fosteret under utvikling. Nivolumab er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre klinisk nytte oppveier potensiell risiko. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon i minst 5 måneder etter siste dose med nivolumab.

Amming

Det er ukjent hvorvidt nivolumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Da mange legemidler inkludert antistoffer kan utskilles i morsmelk, kan en risiko for det nyfødte barnet/spedbarnet ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om ammingen skal avbrytes eller behandlingen med nivolumab skal seponeres, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å undersøke effekten av nivolumab på fertilitet. Effekten av nivolumab på mannlig og kvinnelig fertilitet er derfor ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør tilrådes å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner på grunn av potensielle bivirkninger, slik som fatigue (se pkt. 4.8), inntil de er sikre på at nivolumab ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Nivolumab som monoterapi (se pkt. 4.2)

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I det kombinerte datasettet for nivolumab som monoterapi på tvers av tumortyper (n = 4646), med oppfølging fra minimum 2,3 til 28 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) fatigue (44 %), muskel- og skjelettsmerter (28 %), diaré (26 %), utslett (24 %), hoste (22 %), kvalme (22 %), kløe (19 %), redusert appetitt (17 %), artralgi (17 %) forstoppelse (16 %), dyspné (16 %), abdominalsmerter (15 %), øvre luftveisinfeksjon (15 %), feber (13 %), hodepine (13 %), anemi (13 %) og oppkast (12 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 44 %, med 0,3 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemidlet. Med minimum 63 måneders oppfølging i NSCLC, ble ingen nye sikkerhetssignaler identifisert.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i det kombinerte datasettet for pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi (n = 4646) er vist i tabell 8. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 8: Bivirkninger med nivolumab som monoterapi

Nivolumab som monoterapi	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	infeksjon i øvre luftveier
Vanlige	pneumoni ^a , bronkitt
Sjeldne	aseptisk meningitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Sjeldne	histiocytisk nekrotiserende lymfadenitt (Kikuchi lymfadenitt)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	lymfopeni ^b , anemi ^{b,i} , leukopeni ^b , nøytropeni ^{a,b} , trombocytopeni ^b
Mindre vanlige	eosinofili
Ikke kjent	hemofagocytisk lymfohistiocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon (inkludert cytokinfrigjøringsyndrom), overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon)
Mindre vanlige	sarkoidose
Ikke kjent	transplantatavstøtning av solide organer ^f
Endokrine sykdommer	
Vanlige	hypotyreose, hypertyreose, tyreoiditt
Mindre vanlige	binyreinsuffisiens ^j , hypopituitarisme, hypofysitt, diabetes mellitus
Sjeldne	diabetisk ketoacidose, hypoparatyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	redusert appetitt, hyperglykemi ^b
Vanlige	Dehydrering, redusert vekt, hypoglykemi ^b
Mindre vanlige	metabolsk acidose
Ikke kjent	tumorlysesyndrom ^g
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	hodepine
Vanlige	perifer nevropati, svimmelhet
Mindre vanlige	polynevropati, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve og 6. hjernenerve)
Sjeldne	Guillain-Barrés syndrom, demyelinisering, myastenisk syndrom, encefalitt ^{a,k} , optikusnevritt
Ikke kjent	myelitt (inkludert transvers myelitt)
Øyesykdommer	
Vanlige	tåkesyn, tørre øyne
Mindre vanlige	uveitt
Ikke kjent	Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom ^f
Hjertesykdommer	
Vanlige	takykardi, atrieflimmer
Mindre vanlige	myokarditt ^a , perikardielle lidelser ^h , arytmi (inkludert ventrikulær arytmi)
Karsykdommer	
Vanlige	hypertensjon
Sjeldne	vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	dyspné ^a , hoste
Vanlige	pneumonitt ^a , pleuraeffusjon
Mindre vanlige	lungeinfiltrasjon

Nivolumab som monoterapi	
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse
Vanlige	kolitt ^a , stomatitt, munntørhet
Mindre vanlige	pankreatitt, gastritt
Sjeldne	sår på tolvfingertarmen, eksokrin pankreasinsuffisiens, cøliaki
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	hepatitt, kolestase
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	utslett ^c , kløe
Vanlige	vitiligo, tørr hud, erytem, alopesi
Mindre vanlige	psoriasis, rosacea, erythema multiforme, urtikaria
Sjeldne	toksisk epidermal nekrolyse ^{a,d} , Stevens-Johnsons syndrom ^a
Ikke kjent	lichen sclerosus ^g , annet lichenoid utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	muskel- og skjelettsmerter ^e , artralgi
Vanlige	artritt
Mindre vanlige	polymyalgi revmatika
Sjeldne	Sjøgrens syndrom, myopati, myositt (inkludert polymyositt) ^a , rabdomyolyse ^{a,d}
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	nyresvikt (inkludert akutt nyreskade) ^a
Sjeldne	tubulær interstitiell nefritt, ikke-infeksiøs cystitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	fatigue, feber
Vanlige	smerter, brystmerter, ødem ^l
Undersøkelser^b	
Svært vanlige	økt ASAT, hyponatremi, hypoalbuminemi, økt alkalisk fosfatase, økt kreatinin, økt ALAT, økt lipase, hyperkalemi, økt amylase, hypokalsemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hyperkalsemi
Vanlige	økt totalbilirubin, hypernatremi, hypermagnesemi

Det kan være at den underliggende sykdommen også medvirker til bivirkningsfrekvensene som er presentert i tabell 8 og at de ikke kan tilskrives nivolumab alene.

^a Fatale tilfeller er rapportert i avsluttede eller pågående kliniske studier.

^b Frekvensene for laboratorietermene reflekterer andelen pasienter som opplevde en forverring av laboratoriemålinger fra baseline. Se “Beskrivelse av utvalgte bivirkninger: unormale laboratoriefunn” nedenfor.

^c Utslett er en sammensatt betegnelse som inkluderer makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, kløende utslett, follikulært utslett, makuløst utslett, morbilliformt utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, vesikuløst utslett, eksfoliativt utslett, dermatitt, akneiform dermatitt, allergisk dermatitt, atopisk dermatitt, bulløs dermatitt, eksfoliativ dermatitt, psoriasislignende dermatitt, legemiddelutslett og pemfigoid.

^d Rapportert også i studier utenfor det kombinerte datasettet. Frekvensen er basert på eksponering over hele studieprogrammet.

^e Muskel- og skjelettsmerter er en sammensatt betegnelse som inkluderer ryggmerter, skjelettsmerter, brystmerter fra muskler og skjelett, ubehag i muskler og skjelett, myalgi, interkostalmyalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremitetene og smerter i ryggraden.

^f Hendelse etter markedsføring (se også pkt. 4.4).

^g Rapportert i kliniske studier og etter markedsføring.

^h Perikardielle lidelser er en sammensatt betegnelse som inkluderer perikarditt, perikardeffusjon, hjertetamponade og Dresslers syndrom.

ⁱ Anemi er en sammensatt betegnelse som inkluderer blant andre årsakene hemolytisk anemi og autoimmun anemi, redusert hemoglobin, jernmangelanemi og redusert antall røde blodceller.

^j Inkluderer binyreinsuffisiens, akutt binyrebarksvikt og sekundær binyrebarksvikt.

^k Inkluderer encefalitt og limbisk encefalitt.

^l Ødem er en sammensatt betegnelse som inkluderer generalisert ødem, perifert ødem, perifer hevelse og hevelse.

Nivolumab i kombinasjon med andre legemidler (se pkt. 4.2)

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Når nivolumab administreres i kombinasjon, henvises det til preparatomtalen for de andre legemidlene for ytterligere informasjon om sikkerhetsprofilen før behandlingsstart.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)

I det kombinerte datasettet for nivolumab administrert i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi) på tvers av tumortyper (n = 2626), med oppfølging fra minimum 6 til 47 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) fatigue (47 %), diaré (35 %), utslett (37 %), kvalme (27 %), kløe (29 %), muskel- og skjelettsmerter (26 %), feber (23 %), redusert appetitt (22 %), hoste (21 %), abdominalsmerter (18 %), oppkast (18 %), forstoppelse (18 %), artralgi (18 %), dyspné (17 %), hypotyreose (16 %), hodepine (15 %), infeksjon i øvre luftveier (13 %), ødem (13 %) og svimmelhet (10 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 66 % for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), med 1,0 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemiddel. Blant pasienter behandlet med nivolumab 1 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 3 mg/kg for melanom, ble fatigue (62 %), utslett (57 %), diaré (52 %), kvalme (42 %), kløe (40 %), feber (36 %) og hodepine (26 %) rapportert med en forekomst ≥ 10 % høyere enn forekomstene rapportert i det kombinerte datasettet for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi). Blant pasienter behandlet med nivolumab 360 mg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg og kjemoterapi for NSCLC, ble anemi (32 %) og nøytropeni (15 %) rapportert med en forekomst ≥ 10 % høyere enn forekomstene rapportert i det kombinerte datasettet for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi).

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi

I det kombinerte datasettet for 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi på tvers av tumortyper (n = 1 800) med oppfølging på minimum mellom 7,4 og 23,6 måneder, eller etter 3 behandlingssykluser for operabel NSCLC, var de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) kvalme (48 %), fatigue (40 %), perifer nevropati (33 %), redusert appetitt (31 %), forstoppelse (31 %), diaré (28 %), oppkast (24 %), utslett (19 %), abdominalsmerter (18 %), stomatitt (18 %), muskel- og skjelettsmerter (18 %), feber (16 %), hoste (13 %), ødem (inkludert perifert ødem) (12 %) og kløe (11 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 69 % for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, med 1,2 % fatale bivirkninger tilskrevet nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi. Median varighet av behandling var 6,14 måneder (95 % KI: 5,78, 6,60) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi. For operabel NSCLC fikk 93 % av pasientene 3 sykluser med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

I datasettet for nivolumab 240 mg hver 2. uke i kombinasjon med kabozantinib 40 mg én gang daglig ved RCC (n = 320), med en minimum oppfølging på 16,0 måneder, var de hyppigste bivirkningene (≥ 10 %) diaré (64,7 %), fatigue (51,3 %), palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (40,0 %), stomatitt (38,8 %), muskel- og skjelettsmerter (37,5 %), hypertensjon (37,2 %), utslett (36,3 %), hypotyreose (35,6 %), redusert appetitt (30,3 %), kvalme (28,8 %), abdominalsmerter (25,0 %), dysgeusi (23,8 %), øvre luftveisinfeksjon (20,6 %), hoste (20,6 %), kløe (20,6 %), artralgi (19,4 %), oppkast (18,4 %), dysfoni (17,8 %), hodepine (16,3 %), dyspepsi (15,9 %), svimmelhet (14,1 %), forstoppelse (14,1 %), feber (14,1 %), ødem (13,4 %), muskelpasmer (12,2 %), dyspné (11,6 %), proteinuri (10,9 %) og hypertyreose (10,0 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 78 %, med 0,3 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemidlet.

Bivirkningstabell

Bivirkningene rapportert i det kombinerte datasettet for pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi) (n = 2626), nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (n = 1 800) og nivolumab i kombinasjon med kabozantinib (n = 320) vises i tabell 9. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data etter

markedsføring). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 9: Bivirkninger med nivolumab i kombinasjon med andre legemidler

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Svært vanlige	infeksjon i øvre luftveier		infeksjon i øvre luftveier
Vanlige	pneumoni, bronkitt, konjunktivitt	infeksjon i øvre luftveier, pneumoni ^a	pneumoni
Sjeldne	aseptisk meningitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	anemi ^{b,j} , trombocytopeni ^b , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , nøytropeni ^b	nøytropeni ^b , anemi ^{b,j} , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , trombocytopeni ^b	anemi ^b , trombocytopeni ^b , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , nøytropeni ^b
Vanlige	eosinofili	febril nøytropeni ^a	eosinofili
Mindre vanlige	febril nøytropeni	eosinofili	
Ikke kjent	hemofagocytisk lymfohistiocytose		
Forstyrrelser i immunsystemet			
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon (inkludert cytokinfrigjøringssyndrom), overfølsomhet	overfølsomhet, infusjonsrelatert reaksjon (inkludert cytokinfrigjøringssyndrom)	overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon)
Mindre vanlige			infusjonsrelatert overfølsomhetsreaksjon
Sjeldne	sarkoidose		
Ikke kjent	transplantatavstøtning av solide organer ^g		
Endokrine sykdommer			
Svært vanlige	hypotyreose		hypotyreose, hypertyreose
Vanlige	hypertyreose, tyreoiditt, binyreinsuffisiens, hypofysitt, hypopituitarisme, diabetes mellitus	hypotyreose, hypertyreose, diabetes mellitus	binyreinsuffisiens
Mindre vanlige	diabetisk ketoacidose	binyreinsuffisiens, tyreoiditt, hypopituitarisme, hypofysitt	hypofysitt, tyreoiditt
Sjeldne	hypoparatyreose		

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	redusert appetitt, hyperglykemi ^b , hypoglykemi ^b	redusert appetitt, hyperglykemi ^b , hypoglykemi ^b	redusert appetitt, hypoglykemi ^b , hyperglykemi ^b , redusert vekt
Vanlige	dehydrering, hypoalbuminemi, hypofosfatemi, redusert vekt	hypoalbuminemi, hypofosfatemi	dehydrering
Mindre vanlige	metabolsk acidose		
Sjeldne		tumorlysesyndrom	
Ikke kjent	tumorlysesyndrom ^h		
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	hodepine	perifer nevropati	dysgeusi, svimmelhet, hodepine
Vanlige	svimmelhet, perifer nevropati	parestesi, svimmelhet, hodepine	perifer nevropati
Mindre vanlige	polynevropati, peroneuslammelse, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve og 6. hjernenerve), encefalitt, myasthenia gravis	Guillain-Barrés syndrom	autoimmun encefalitt, Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom
Sjeldne	Guillain-Barrés syndrom, nevritt, myelitt (inkludert transvers myelitt), optikusnevritt	encefalitt	
Ikke kjent		myelitt (inkludert transvers myelitt), optikusnevritt	
Sykdommer i øre og labyrint			
Vanlige			tinnitus
Øyesykdommer			
Vanlige	tåkesyn, tørre øyne	tørre øyne, tåkesyn	tørre øyne, tåkesyn
Mindre vanlige	uveitt, episkleritt	uveitt	uveitt
Sjeldne	Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom		
Hjertesykdommer			
Vanlige	takykardi, atrieflimmer	takykardi, atrieflimmer	atrieflimmer, takykardi
Mindre vanlige	myokarditt ^a , arytmi (inkludert ventrikulær arytmi) ^a , bradykardi	myokarditt	myokarditt
Ikke kjent	perikardielle lidelser ⁱ		
Karsykdommer			
Svært vanlige			hypertensjon
Vanlige	hypertensjon	trombose ^{a, k} , hypertensjon, vaskulitt	trombose ^k

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kaboazantinib
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	hoste, dyspné	hoste	dysfoni, dyspné, hoste
Vanlige	pneumonitt ^a , lungeemboli ^a , pleuraeffusjon	pneumonitt ^a , dyspné	pneumonitt, lungeemboli, pleuraeffusjon, epistakse
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse	diaré ^a , stomatitt, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse	diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse, stomatitt, abdominalsmerter, dyspepsi
Vanlige	kolitt ^a , pankreatitt, stomatitt, gastritt, munntørrehet	kolitt, munntørrehet	kolitt, gastritt, oral smerte, munntørrehet, hemoroider
Mindre vanlige	duodenitt	pankreatitt	pankreatitt, tyntarmsperforasjon ^a , glossodyn
Sjeldne	tarmperforasjon ^a , eksokrin pankreasinsuffisiens, cøliaki		
Ikke kjent		eksokrin pankreasinsuffisiens, cøliaki	eksokrin pankreasinsuffisiens, cøliaki
Sykdommer i lever og galleveier			
Vanlige	hepatitt		hepatitt
Mindre vanlige		hepatitt	
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	utslett ^c , kløe	utslett ^c , kløe	palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, utslett ^c , kløe
Vanlige	alopesi, vitiligo, urtikaria, tørr hud, erytem,	palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, hyperpigmentering av hud, alopesi, tørr hud, erytem	alopesi, tørr hud, erytem, forandringer i hårfarge
Mindre vanlige	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, psoriasis, annet lichenoid utslett ^d		psoriasis, urtikaria
Sjeldne	toksisk epidermal nekrolyse ^{a,e} , lichen sclerosus		
Ikke kjent			lichen sclerosus, annet lichenoid utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	muskel- og skjelettsmerter ^f , artralgi	muskel- og skjelettsmerter ^f	muskel- og skjelettsmerter ^f , artralgi, muskelspasmer
Vanlige	muskelspasmer, muskelsvakhet, artritt	artralgi, muskelsvakhet	artritt
Mindre vanlige	polymyalgia revmatika, myopati, myositt (inkludert polymyositt) ^a		myopati, osteonekrose i kjeven, fistel
Sjeldne	spondylartropati, Sjøgrens syndrom, rabdomyolyse ^a		

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Sykdommer i nyre og urinveier			
Svært vanlige			proteinuri
Vanlige	nyresvikt (inkludert akutt nyreskade) ^a	nyresvikt ^a	nyresvikt, akutt nyreskade
Mindre vanlige	tubulointerstitiell nefritt, nefritt	ikke-infeksiøs cystitt, nefritt	nefritt
Sjeldne	ikke-infeksiøs cystitt		ikke-infeksiøs cystitt ^h
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	fatigue, feber, ødem (inkludert perifert ødem)	fatigue, feber, ødem (inkludert perifert ødem)	fatigue, feber, ødem
Vanlige	brystsmerter, smerter, frysninger	malaise	smerter, brystsmerter
Undersøkelser			
Svært vanlige	økt alkalisk fosfatase ^b , økt ASAT ^b , økt ALAT ^b , økt totalbilirubin ^b , økt kreatinin ^b , økt amylase ^b , økt lipase ^b , hyponatremi ^b , hyperkalemi ^b , hypokalemi ^b , hyperkalsemi ^b , hypokalsemi ^b	hypokalsemi ^b , økt ASAT ^b , økt ALAT ^b , hyponatremi ^b , økt amylase ^b , hypomagnesemi ^b , økt alkalisk fosfatase ^b , hypokalemi ^b , økt kreatinin ^b , økt lipase ^b , hyperkalemi ^b , økt totalbilirubin ^b	økt alkalisk fosfatase ^b , økt ALAT ^b , økt ASAT ^b , økt totalbilirubin ^b , økt kreatinin ^b , økt amylase ^b , økt lipase ^b , hypokalemi ^b , hypomagnesemi ^b , hyponatremi ^b , hypokalsemi ^b , hyperkalsemi ^b , hypofosfatemi ^b , hyperkalemi ^b , hypermagnesemi ^b , hypernatremi ^b
Vanlige	hypernatremi ^b , hypermagnesemi ^b , økt tyreostimulerende hormon, økt gammaglutamyltransferase	hypernatremi ^b , hyperkalsemi ^b , hypermagnesemi ^b	økt blodkolesterol, hypertriglyseridemi

Bivirkningsfrekvensene presentert i tabell 9 kan ikke fullt ut tillegges nivolumab alene eller i kombinasjon med andre legemidler, men kan inneholde bidrag fra underliggende sykdom eller fra legemiddel brukt i kombinasjon.

^a Fatale tilfeller er rapportert i avsluttede eller pågående kliniske studier.

^b Frekvensene for laboratorietermene reflekterer andelen pasienter som opplevde en forverring av laboratoriemålinger fra baseline. Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger: unormale laboratoriefunn» nedenfor.

^c Utslett er en sammensatt betegnelse som inkluderer makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, kløende utslett, follikulært utslett, makuløst utslett, morbilliformt utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, papuloskvamøst utslett, vesikuløst utslett, generalisert utslett, eksfoliativt utslett, dermatitt, akneiform dermatitt, allergisk dermatitt, atopisk dermatitt, bulløs dermatitt, eksfoliativ dermatitt, psoriasislignende dermatitt, legemiddelutslett, nodulært utslett og pemfigoid.

^d Lichenoid utslett er en samlebetegnelse som omfatter lichen keratose og lichen planus.

^e Rapportert også i studier utenfor det kombinerte datasettet. Frekvensen er basert på eksponering over hele studieprogrammet.

^f Muskel- og skjelettsmerter er en sammensatt betegnelse som inkluderer ryggsmarter, skjelettsmerter, brystsmerter fra muskler og skjelett, ubehag i muskler og skjelett, myalgi, interkostalmyalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremitetene og smerter i ryggraden.

^g Hendelse etter markedsføring (se også pkt. 4.4).

^h Rapportert i kliniske studier og etter markedsføring.

ⁱ Perikardielle lidelser er en sammensatt betegnelse som inkluderer perikarditt, perikardeffusjon, hjertetamponade og Dresslers syndrom.

^j Anemi er en sammensatt betegnelse som inkluderer blant andre årsakene hemolytisk anemi og autoimmun anemi, redusert hemoglobin, jernmangelanemi og redusert antall røde blodceller.

^k Trombose er en sammensatt betegnelse som inkluderer portvenetrombose, lungevenetrombose, lungetrombose, aortatrombose, arterietrombose, dyp venetrombose, bekkenvenetrombose, trombose i vena cava, venøs trombose, venøs trombose i lemmer.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med andre legemidler er forbundet med immunrelaterte bivirkninger. Med hensiktsmessig medisinsk behandling gikk de immunrelaterte bivirkningene tilbake i de fleste tilfeller. Permanent seponering av behandlingen var generelt nødvendig hos en større andel av pasientene som fikk nivolumab i kombinasjon med andre legemidler enn hos de som fikk nivolumab som monoterapi. Tabell 10 viser prosentandelen av pasienter med immunrelaterte bivirkninger som seponerte behandlingen permanent etter doseringsregime. I tillegg, for pasienter som opplevde en hendelse, viser tabell 10 prosentandelen av pasienter som krevde kortikosteroider i høye doser (minst 40 mg prednisonequivallenter daglig) etter doseringsregime. Retningslinjer for behandling av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabell 10: Immunrelaterte bivirkninger som førte til permanent seponering eller krevde kortikosteroider i høye doser etter doseringsregime (nivolumab som monoterapi, nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi eller nivolumab i kombinasjon med kabozantinib)

	Nivolumab som monoterapi %	Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi) %	Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi %	Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib %
Immunrelaterte bivirkninger som førte til permanent seponering				
Pneumonitt	1,4	2,1	2,0	2,5
Kolitt	1,2	6	1,8	2,5
Hepatitt	1,1	5	0,7	4,1
Nefritt og nyredysfunksjon	0,3	1,1	3,1	0,6
Endokrinopati	0,5	2,2	0,6	1,3
Hud	0,8	1,0	0,9	2,2
Overfølsomhet / infusjonsrelatert reaksjon	0,1	0,3	1,7	0
Immunrelaterte bivirkninger som krevde kortikosteroider i høye doser^{a,b}				
Pneumonitt	65	59	59	56
Kolitt	14	32	9	8
Hepatitt	21	39	7	23
Nefritt og nyredysfunksjon	22	27	9	9
Endokrinopati	5	18	4,3	4,2
Hud	3,3	8	6	8
Overfølsomhet / infusjonsrelatert reaksjon	18	18	22	0

^a minst 40 mg prednisonequivallenter daglig

^b frekvens er basert på antall pasienter som opplevde den immunrelaterte bivirkningen

Immunrelatert pneumonitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom og lungeinfiltrasjon, 3,3 % (155/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 0,9 % (42/4646) og 1,7 % (77/4646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 0,7 % (33/4646) og < 0,1 % (1/4646) av pasientene. Seks pasienter (0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 15,1 uker (variasjon: 0,7-85,1). Bivirkningene opphørte hos 107 pasienter (69,0 %) med en median tid til bedring på 6,7 uker (variasjon: 0,1⁺-109,1⁺), ⁺ betegner en korrigert observasjon.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom, 6,0 % (157/2626). Tilfeller av

grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 3,0 % (78/2626), 1,0 % (27/2626) og 0,3 % (8/2626) av pasientene. Fire pasienter (0,2 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 2,7 måneder (variasjon: 0,1-56,8). Bivirkningene opphørte hos 129 pasienter (82,2 %) med en median tid til bedring på 6,1 uker (variasjon: 0,1⁺-149,3⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom, 4,4 % (80/1 800). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,2 % (40/1 800), 0,9 % (17/1 800) og 0,2 % (3/1 800) av pasientene. Tre pasienter (0,2 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 24,6 uker (variasjon: 0,6-96,9). Bivirkningene opphørte hos 58 pasienter (72,5 %) med en median tid til bedring på 10,4 uker (variasjon: 0,3⁺-171,4⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom, 5,6 % (18/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 1,9 % (6/320) og 1,6 % (5/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 26,9 uker (variasjon: 12,3-74,3 uker). Bivirkningene opphørte hos 14 pasienter (77,8 %) med en median tid til bedring på 7,5 uker (variasjon: 2,1-60,7⁺ uker).

Immunrelatert kolitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av diaré, kolitt eller hyppig avføring 15,4 % (716/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 9,9 % (462/4646) og 4,0 % (186/4646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 1,4 % (67/4 646) og < 0,1 % (1/4 646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 8,3 uker (variasjon: 0,1-115,6). Bivirkningene opphørte hos 639 pasienter (90,3 %) med en median tid til bedring på 2,9 uker (variasjon: 0,1-124,4⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av diaré eller kolitt 26,0 % (682/2626). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 8,1 % (212/2626), 6,4 % (167/2626) og 0,2 % (4/2626) av pasientene. To pasienter (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 1,4 måneder (variasjon: 0,0-48,9). Bivirkningene opphørte hos 618 pasienter (91 %) med en median tid til bedring på 2,9 uker (variasjon: 0,1-170,0⁺). Blant pasienter behandlet med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab for melanom, var forekomsten av diaré eller kolitt 46,7 %, inkludert grad 2 (13,6 %), grad 3 (15,8%) og grad 4 (0,4%).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av diaré eller kolitt 22,5 % (405/1 800). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 7,2 % (130/1 800), 3,1 % (56/1 800) og 0,3 % (6/1 800) av pasientene. Én pasient (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 4,4 uker (variasjon: 0,1-93,6). Bivirkningene opphørte hos 357 pasienter (88,6 %) med en median tid til bedring på 1,6 uker (variasjon: 0,1-212,3⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av diaré, kolitt, hyppig avføring eller enteritt 59,1 % (189/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 25,6 % (82/320) og 6,3 % (20/320) av pasientene. Grad 4 ble rapportert hos 0,6 % (2/320). Median tid til første hendelse var 12,9 uker (variasjon: 0,3-110,9 uker). Bivirkningene opphørte hos 143 pasienter (76,1 %) med en median tid til bedring på 12,9 uker (variasjon: 0,1-139,7⁺ uker).

Immunrelatert hepatitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 8,0 % (371/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 4,3 % (200/4646) og 1,8 % (82/4646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 1,6 % (74/4646) og 0,3 % (15/4646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 10,6 uker (variasjon: 0,1-132,0). Bivirkningene opphørte hos 298 pasienter (81,4 %) med en median tid til bedring på 6,1 uker (variasjon: 0,1-126,4⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 21,2 % (556/2626). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 5,0 % (132/2626), 8,3 % (218/2626) og 1,3 % (34/2626) av pasientene. Sju pasienter (0,3 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 1,5 måneder (variasjon: 0,0-36,6). Bivirkningene opphørte hos 482 pasienter (87,0 %) med en median tid til bedring på 5,9 uker (variasjon: 0,1-175,9⁺). Blant pasienter behandlet med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab for melanom, var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 30,1 %, inkludert grad 2 (6,9 %), grad 3 (15,8 %) og grad 4 (1,8 %). Hos pasienter behandlet med nivolumab 1 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 3 mg/kg for HCC, var forekomsten av abnormiteter i leverfunksjonstester 34,3 %, inkludert grad 2 (8,4 %), grad 3 (14,2 %) og grad 4 (2,7 %).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 18 % (322/1 800). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 5,1 % (92/1 800), 2,6 % (47/1 800) og < 0,1 % (1/1 800) av pasientene. Median tid til første hendelse var 7,0 uker (variasjon: 0,1-99,0). Bivirkningene opphørte hos 258 pasienter (81,1 %) med en median tid til bedring på 7,4 uker (variasjon: 0,4-240,0⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 41,6 % (133/320). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 14,7 % (47/320), 10,3 % (33/320) og 0,6 % (2/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 8,3 uker (variasjon: 0,1-107,9 uker). Bivirkningene opphørte hos 101 pasienter (75,9 %) med en median tid til bedring på 9,6 uker (variasjon: 0,1-89,3⁺ uker).

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av nefritt eller nyredysfunksjon 2,6 % (121/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 1,5 % (69/4646) og 0,7 % (32/4646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 0,4 % (18/4 646) og < 0,1 % (2/4 646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 12,1 uker (variasjon: 0,1-79,1). Bivirkningene opphørte hos 80 pasienter (69,0 %) med en median tid til bedring på 8,0 uker (variasjon: 0,3-79,1⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av nefritt eller nyredysfunksjon 5,4 % (141/2626). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,0 % (52/2626), 0,8 % (21/2626) og 0,4 % (11/2626) av pasientene. To pasienter (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 2,6 måneder (variasjon: 0,0-34,8). Bivirkningene opphørte hos 110 pasienter (78,0 %) med en median tid til bedring på 5,9 uker (variasjon: 0,1-172,1⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av nefritt eller nyredysfunksjon 10,9 % (196/1 800). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 3,7 % (66/1 800), 1,4 % (25/1 800) og 0,2 % (3/1 800) av pasientene. To pasienter (0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 6,7 uker (variasjon: 0,1-60,7). Bivirkningene opphørte hos 133 pasienter (67,9 %) med en median tid til bedring på 9,1 uker (variasjon: 0,1-226,0⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av nefritt, immunmediert nefritt, nyresvikt, akutt nyreskade, økt blodkreatinin eller økt blodurea 10,0 % (32/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 3,4 % (11/320) og 1,3 % (4/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 14,2 uker (variasjon: 2,1-87,1 uker). Bivirkningene opphørte hos 18 pasienter (58,1 %) med en median tid til bedring på 10,1 uker (variasjon: 0,6-90,9⁺ uker).

Immunrelaterte endokrinopatii

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av tyreoid lidelser, inkludert hypotyreose eller hypertyreose, 13,0 % (603/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 6,6 % (305/4646) og 6,2 % (290/4646) av

pasientene. Tyreoide lidelser av grad 3 ble rapportert hos 0,2 % (8/4646) av pasientene. Hypofysitt (3 av grad 1, 7 av grad 2, 9 av grad 3 og 1 av grad 4), hypopituitarisme (6 av grad 2 og 1 av grad 3), binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt, akutt binyrebarksvikt og redusert kortikotropin i blodet) (2 av grad 1, 23 av grad 2 og 11 av grad 3), diabetes mellitus (inkludert type 1 diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose) (1 av grad 1, 3 av grad 2, 8 av grad 3 og 2 av grad 4) ble rapportert. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 11,1 uker (variasjon: 0,1-126,7). Bivirkningene opphørte hos 323 pasienter (48,7 %). Median tid til bedring var 48,6 uker (variasjon 0,4-204,4⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av tyreoide lidelser 23,2 % (608/2626). Tilfeller av tyreoide lidelser av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 12,7 % (333/2626) og 1,0 % (27/2626) av pasientene. Hypofysitt (inkludert lymfocytisk hypofysitt) av grad 2 og grad 3 forekom hos henholdsvis 1,9 % (49/2626) og 1,5 % (40/2626) av pasientene. Hypopituitarisme av grad 2 og grad 3 forekom hos henholdsvis 0,6 % (16/2626) og 0,5 % (13/2626) av pasientene. Binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt av grad 2, grad 3 og grad 4, akutt binyrebarkinsuffisiens, redusert kortikotrofin i blodet og immunmediert binyrebarkinsuffisiens) forekom hos henholdsvis 2,7 % (72/2626), 1,6 % (43/2626) og 0,2 % (4/2626) av pasientene. Diabetes mellitus (inkludert diabetes mellitus type 1 og diabetisk ketoacidose), av grad 1, grad 2, grad 3 og grad 4 forekom hos henholdsvis < 0,1 % (1/2626), 0,3 % (8/2626), 0,3 % (7/2626) og 0,2 % (6/2626) av pasientene. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 2,1 måneder (variasjon: 0,0-28,1). Bivirkningene opphørte hos 297 pasienter (40,0 %). Tid til bedring varierte fra 0,3 til 257,1⁺ uker.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av tyreoide lidelser 12,8 % (230/1 800). Tilfeller av tyreoide lidelser av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 6,3 % (114/1 800) og 0,1 % (2/1 800) av pasientene. Hypofysitt av grad 3 forekom hos 0,1 % (2/1 800) av pasientene. Hypopituitarisme av både grad 2 og grad 3 forekom hos 0,2 % (4/1 800) av pasientene. Binyreinsuffisiens av grad 2, grad 3 og grad 4 forekom hos henholdsvis 0,6 % (11/1 800), 0,2 % (3/1 800) og < 0,1 % (1/1 800) av pasientene. En pasient (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall på grunn av binyreinsuffisiens. Diabetes mellitus, inkludert diabetes mellitus type 1 og fulminant diabetes mellitus type 1 (4 grad 2, 2 grad 3 og 1 grad 4) og diabetisk ketoacidose (1 grad 2 og 1 grad 4) ble rapportert. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 15,3 uker (variasjon: 1,1-124,3). Bivirkningene opphørte hos 101 pasienter (40,1 %). Tid til bedring varierte fra 0,3⁺ til 233,6⁺ uker.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av tyreoide lidelser 43,1 % (138/320). Tilfeller av tyreoide lidelser av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 23,1 % (74/320) og 0,9 % (3/320) av pasientene. Hypofysitt, alle av grad 2, forekom hos 0,6 % (2/320) av pasientene. Binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt) forekom hos 4,7 % (15/320) av pasientene. Tilfeller av grad 2 og grad 3 binyreinsuffisiens ble rapportert hos henholdsvis 2,2 % (7/320) og 1,9 % (6/320) av pasientene. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 12,3 uker (variasjon: 2,0-89,7 uker). Bivirkningene opphørte hos 50 pasienter (35,2 %). Tid til bedring varierte fra 0,9 til 132,0⁺ uker.

Immunrelaterte hudbivirkninger

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av utslett 30,0 % (1396/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1, rapportert hos 22,8 % (1060/4646) av pasientene. Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 5,9 % (274/4646) og 1,3 % (62/4646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 6,7 uker (variasjon: 0,1-121,1). Bivirkningene opphørte hos 896 pasienter (64,6 %) med en median tid til bedring på 20,1 uker (0,1-192,7⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av utslett 46,1 % (1210/2626). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 14,3 % (375/2626), 4,6 % (120/2626) og 0,1 % (3/2626) av pasientene. Median tid til første hendelse var 0,8 måneder (variasjon: 0,0-33,8). Bivirkningene opphørte hos 843 pasienter (70 %) med en median tid til bedring på 12,1 uker (variasjon: 0,1-268,7⁺). Blant pasienter behandlet

med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab for melanom, var forekomsten av utslett 65,2 %, inkludert grad 2 (20,3 %) og grad 3 (7,8 %).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av utslett 25,4 % (457/1 800). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 6,2 % (111/1 800) og 2,3 % (42/1 800) av pasientene. Median tid til første hendelse var 6,4 uker (variasjon: 0,1-97,4). Bivirkningene opphørte hos 320 pasienter (70,2 %) med en median tid til bedring på 12,1 uker (variasjon: 0,1-258,7⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av utslett 62,8 % (201/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 23,1 % (74/320) og 10,6 % (34/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 6,14 uker (variasjon: 0,1-104,4 uker). Bivirkningene opphørte hos 137 pasienter (68,2 %) med en median tid til bedring på 18,1 uker (variasjon: 0,1-130,6⁺ uker).

Sjeldne tilfeller av SJS og TEN, noen med fatalt utfall, er observert (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infusjonsreaksjoner

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsreaksjoner 4,0 % (188/4646), inkludert 9 tilfeller av grad 3 og 3 tilfeller av grad 4.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 4,5 % (118/2626). Tilfeller av grad 1, grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 1,9 % (49/2626), 2,4 % (62/2626), 0,2 % (6/2626) og < 0,1 % (1/2626) av pasientene. Hos pasienter med MPM behandlet med 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab, var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 12 %.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 8,2 % (148/1 800). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 4,6 % (83/1 800), 1,1 % (20/1 800) og 0,2 % (3/1 800) av pasientene.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 2,5 % (8/320). Alle 8 pasientene hadde alvorlighetsgrad 1 eller 2. Tilfeller av grad 2 ble rapportert hos 0,3 % (1/320) av pasientene.

Komplikasjoner ved allogen HSCT (hematopoietisk stamcellebehandling) ved klassisk Hodgkins lymfom

Raskt innsettende GVHD har blitt rapportert med bruk av nivolumab før og etter allogen HSCT (se pkt. 4.4).

Totalt 62 pasienter fra to studier med klassisk HL, som gjennomgikk allogen HSCT etter seponering av nivolumab som monoterapi, ble evaluert. Akutt GVHD av grad 3 eller 4 ble rapportert hos 17/62 pasienter (27,4 %). Raskt innsettende GVHD, definert som akutt GVHD som forekom i løpet av 14 dager etter stamcelleinfusjon, ble rapportert hos 4 pasienter (6 %). Febrilt syndrom uten identifiserbar infeksjons årsak, som krevde steroidbehandling, ble rapportert hos 6 pasienter (12 %) i løpet av de 6 første ukene etter transplantasjon. Steroider ble brukt hos 4 pasienter og 3 av pasientene responderte på steroidbehandling. Venookklusiv leversykdom forekom hos to pasienter, hvorav én døde av GVHD og multiorgansvikt. Totalt 19 av 62 pasienter (30,6 %) døde av komplikasjoner ved allogen HSCT etter nivolumab. De 62 pasientene hadde en median oppfølging etter allogen HSCT på 38,5 måneder (variasjon: 0-68 måneder).

Økte leverenzymmer når nivolumab kombineres med kabozantinib ved RCC

I en klinisk studie hos tidligere ubehandlede pasienter med RCC som fikk nivolumab i kombinasjon med kabozantinib ble det observert en høyere forekomst av økt ALAT (10,1 %) og økt ASAT (8,2 %) av grad 3 og grad 4 sammenlignet med nivolumab monoterapi hos pasienter med avansert RCC. Hos pasienter med økt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 (n = 85): Median tid til første hendelse var 10,1 uker

(variasjon: 2,0 til 106,6 uker), 26 % fikk kortikosteroider over en median varighet på 1,4 uker (variasjon: 0,9 til 75,3 uker) og bedring til grad 0-1 forekom hos 91 % av pasientene med en median tid til bedring på 2,3 uker (variasjon: 0,4 til 108,1⁺ uker). Blant de 45 pasientene med økt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 som ble reintrodusert for enten nivolumab (n = 10) eller kabozantinib (n = 10) administrert enkeltvis eller sammen (n = 25), ble tilbakefall av økt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 observert hos 3 pasienter som fikk OPDIVO, 4 pasienter som fikk kabozantinib og 8 pasienter som fikk både OPDIVO og kabozantinib.

Unormale laboratoriefunn

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 3,4 % for anemi (alle av grad 3), 0,7 % for trombocytopeni, 0,7 % for leukopeni, 8,7 % for lymfopeni, 0,9 % for nøytropeni, 1,7 % for økt alkalisk fosfatase, 2,6 % for økt ASAT, 2,3 % for økt ALAT, 0,8 % for økt totalbilirubin, 0,7 % for økt kreatinin, 2,0 % for hyperglykemi, 0,7 % for hypoglykemi, 3,8 % for økt amylase, 6,9 % for økt lipase, 4,7 % for hyponatremi, 1,6 % for hyperkalemi, 1,3 % for hypokalemi, 1,1 % for hyperkalsemi, 0,6 % for hypermagnesemi, 0,4 % for hypomagnesemi, 0,6 % for hypokalsemi, 0,6 % for hypoalbuminemi og < 0,1 % for hypernatremi.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var andelen pasienter som opplevde en forverring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 4,8 % for anemi, 1,8 % for trombocytopeni, 2,2 % for leukopeni, 6,9 % for lymfopeni, 3,3 % for nøytropeni, 2,7 % for økt alkalisk fosfatase, 9,8 % for økt ASAT, 9,3 % for økt ALAT, 2,3 % for økt totalbilirubin, 1,8 % for økt kreatinin, 1,4 % for hypoalbuminanemi, 7,1 % for hyperglykemi, 0,7 % for hypoglykemi, 7,8 % for økt amylase, 16,3 % for økt lipase, 0,8 % for hypokalsemi, 0,2 % for hypernatremi, 0,8 % for hyperkalsemi, 2,0 % for hyperkalemi, 0,8 % for hypermagnesemi, 0,4 % for hypomagnesemi, 3,0 % for hypokalemi og 8,7 % for hyponatremi.

Blant pasienter behandlet med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab for melanom, opplevde en større andel av pasientene en forverring fra baseline til økt ALAT av grad 3 eller 4 (15,3 %).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var andelen pasienter som opplevde en forverring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller grad 4 som følger: 14,7 % for anemi, 6,2 % for trombocytopeni, 11,7 % for leukopeni, 13,6 % for lymfopeni, 26,3 % for nøytropeni, 2,0 % for økt alkalisk fosfatase, 3,3 % for økt ASAT, 2,6 % for økt ALAT, 1,9 % for økt bilirubin, 1,3 % for økt kreatinin, 4,5 % for økt amylase, 5,2 % for økt lipase, 0,4 % for hypernatremi, 8,1 % for hyponatremi, 1,8 % for hyperkalemi, 5,1 % for hypokalemi, 0,7 % for hyperkalsemi, 1,8 % for hypokalsemi, 1,5 % for hypermagnesemi, 2,9 % for hypomagnesemi, 3,7 % for hyperglykemi og 0,6 % for hypoglykemi.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib var andelen pasienter som opplevde en forverring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 3,5 % for anemi (alle av grad 3), 0,3 % for trombocytopeni, 0,3 % for leukopeni, 7,5 % for lymfopeni, 3,5 % for nøytropeni, 3,2 % for økt alkalisk fosfatase, 8,2 % for økt ASAT, 10,1 % for økt ALAT, 1,3 % for økt totalbilirubin, 1,3 % for økt kreatinin, 11,9 % for økt amylase, 15,6 % for økt lipase, 3,5 % for hyperglykemi, 0,8 % for hypoglykemi, 2,2 % for hypokalsemi, 0,3 % for hyperkalsemi, 5,4 % for hyperkalemi, 4,2 % for hypermagnesemi, 1,9 % for hypomagnesemi, 3,2 % for hypokalemi, 12,3 % for hyponatremi og 21,2 % for hypofosfatemi.

Immunogenitet

Av de 3529 pasientene som ble behandlet med 3 mg/kg nivolumab som monoterapi eller 240 mg hver 2. uke og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet, testet 328 pasienter (9,3 %) positivt for behandlingsutløste antistoffer mot legemidlet med 21 pasienter (0,6 %) som testet positivt for nøytraliserende antistoffer.

Samtidig administrering med kjemoterapi påvirket ikke immunogeniteten av nivolumab. Av de 1 407 pasientene som ble behandlet med 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg hver 3. uke i

kombinasjon med kjemoterapi, og som kunne utredes for tilstedeværelsen av antistoffer mot legemidlet, testet 7,2 % positivt for behandlingsutløste antistoffer mot legemidlet med 0,5 % som testet positivt for nøytraliserende antistoffer.

Av pasientene som ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab, var forekomsten av antistoffer mot nivolumab 26,0 % med 3 mg/kg nivolumab og 1 mg/kg ipilimumab hver 3. uke, 24,9 % med 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og 37,8 % med 1 mg/kg nivolumab og 3 mg/kg ipilimumab hver 3. uke. Forekomsten av nøytraliserende antistoffer mot nivolumab var 0,8 % med 3 mg/kg nivolumab og 1 mg/kg ipilimumab hver 3. uke, 1,5 % med 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og 4,6 % med 1 mg/kg nivolumab og 3 mg/kg ipilimumab hver 3. uke. Av pasientene som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot ipilimumab, varierte forekomsten av antistoffer mot ipilimumab fra 6,3 til 13,7 %, og nøytraliserende antistoffer mot ipilimumab varierte fra 0 til 0,4 %.

Av pasientene som ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab eller nøytraliserende antistoffer mot nivolumab, var forekomsten av antistoffer mot nivolumab 33,8 % og forekomsten av nøytraliserende antistoffer var 2,6 %. Av pasientene som ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot ipilimumab eller nøytraliserende antistoffer mot ipilimumab, var forekomsten av antistoffer mot ipilimumab 7,5 % og forekomsten av nøytraliserende antistoffer var 1,6 %.

Selv om clearance av nivolumab økte med 20 % når antistoffer mot nivolumab var til stede, fantes det ikke bevis på tap av effekt eller endret toksisitetsprofil ved tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab, basert på farmakokinetiske og eksponerings-/responsanalyser både for monoterapi og kombinasjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten av nivolumab som monoterapi (3 mg/kg hver 2. uke) og i kombinasjon med ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg eller 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg hver 3. uke i forbindelse med de første 4 dosene, etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi hver 2. uke) ble evaluert hos 97 pediatriske pasienter i alderen ≥ 1 år til < 18 år (inkludert 53 pasienter i alderen 12 til < 18 år) med tilbakevendende eller refraktære solide eller hematologiske tumorer, inkludert avansert melanom, i den kliniske studien CA209070. Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter var generelt sett tilsvarende det som ble sett hos voksne behandlet med nivolumab som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab. Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert. Langtidssikkerhetsdata er utilgjengelig for bruk av nivolumab hos ungdom i alderen 12 år og eldre.

De vanligste bivirkningene (rapportert hos minst 20 % av pediatriske pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi), var fatigue (35,9 %) og redusert appetitt (21,9 %). De fleste bivirkningene som ble rapportert for nivolumab som monoterapi, hadde alvorlighetsgrad 1 eller 2. Tjueen pasienter (33 %) hadde én eller flere bivirkninger av grad 3 til 4.

De vanligste bivirkningene (rapportert hos minst 20 % av pediatriske pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab), var fatigue (33,3 %) og makulopapuløst utslett (21,2 %). De fleste bivirkningene som ble rapportert for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, hadde alvorlighetsgrad 1 eller 2. Ti pasienter (30 %) hadde én eller flere bivirkninger av grad 3 til 4.

Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert i studien CA209908 hos 151 pediatriske pasienter med høygradig primær malignitet i sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 5.1), i forhold til data tilgjengelig fra studier hos voksne på tvers av indikasjoner.

Eldre

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet ble rapportert mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter (< 65 år). Data fra pasienter med SCCHN, adjuvant melanom og adjuvant OC eller GEJC som er 75 år eller eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 5.1). Det er begrensede data fra pasienter med dMMR eller MSI-H CRC som er 75 år eller eldre (se pkt. 5.1). Data fra pasienter med klassisk HL som er 65 år og eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 5.1).

Hos pasienter med MPM var det en høyere rate av alvorlige bivirkninger og høyere seponeringsrate på grunn av bivirkninger hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (henholdsvis 68 % og 35 %), sammenlignet med alle pasientene som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (henholdsvis 54 % og 28 %). Hos pasienter med HCC var det høyere rater av alvorlige bivirkninger og seponering på grunn av bivirkninger hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (henholdsvis 67 % og 35 %), sammenlignet med alle pasientene som fikk nivolumab med ipilimumab (henholdsvis 53 % og 27 %).

Data fra pasienter med RCC som er 75 år og eldre og som er behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 5.1)

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

I studien på ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom (CA209057) var sikkerhetsprofilen hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon ved baseline sammenlignbar med den generelle befolkningen. Disse resultatene må tolkes med forsiktighet på grunn av et lite utvalg innenfor undergruppene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdose har blitt rapportert i kliniske studier. Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes øyeblikkelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, PD-1/PDL-1 (programmert celledødprotein-1/programmert dødsligand-1)-hemmere, ATC-kode: L01F F01.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potenserer

T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2-ligander. I syngene musemodeller medførte blokkering av PD-1-aktivitet redusert tumorvekst.

Kombinert nivolumab- (anti-PD-1) og ipilimumab- (anti-CTLA-4)-mediert hemming resulterer i forbedret antitumorrespons ved metastatisk melanom. I syngene tumormodeller hos mus resulterte blokkering av både PD-1 og CTLA-4 i synergetisk anti-tumoraktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Basert på modellering av dose/eksponeringsforhold mellom effekt og sikkerhet er det ingen klinisk signifikante forskjeller med henblikk på effekt og sikkerhet mellom en nivolumabdose på 240 mg hver 2. uke og 3 mg/kg hver 2. uke. Basert på disse forholdene var det heller ingen klinisk signifikante forskjeller mellom en nivolumabdose på 480 mg hver 4. uke og 3 mg/kg hver 2. uke for adjuvant behandling av melanom, ved avansert melanom og avansert RCC.

Melanom

Behandling av avansert melanom

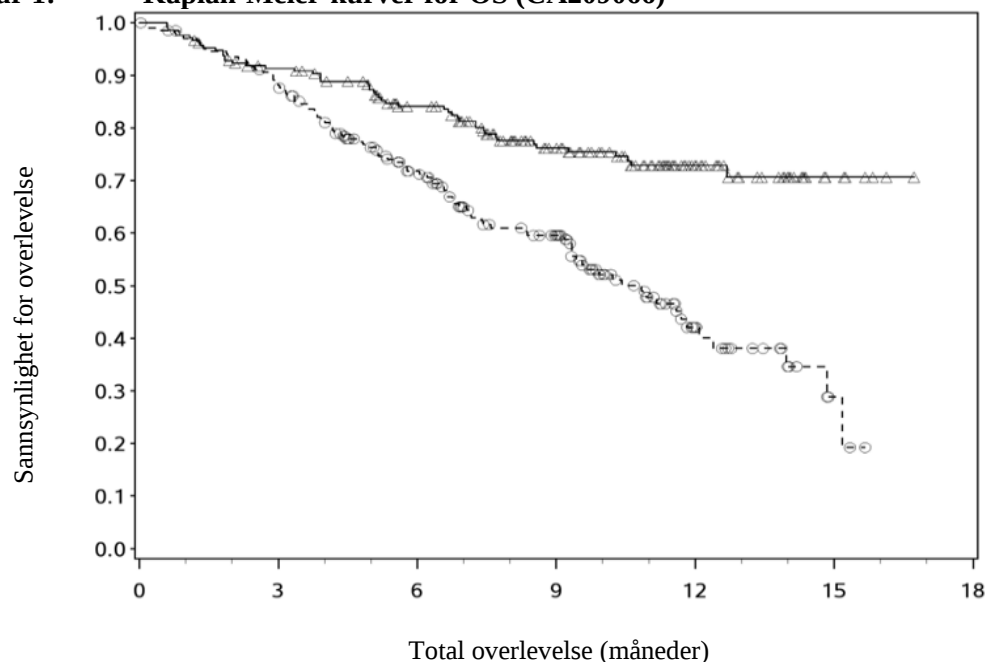
Randomisert fase 3-studie vs. dakarbazin (CA209066)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg ved behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209066). Studien inkluderte voksne pasienter (18 år eller eldre) med bekreftet behandlingsnaiv, stadium III eller IV, BRAF-villtype melanom og ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Pasienter med aktive autoimmune sykdommer, okulært melanom eller aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser ble ekskludert fra studien.

Totalt 418 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 210) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke eller dakarbazin 1000 mg/m² (n = 208) hver tredje uke. Randomiseringen ble stratifisert i henhold til PD-L1-status i tumor og M-stadium (M0/M1a/M1b vs. M1c). Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. Behandling etter sykdomsprogresjon var tillatt hos pasienter som hadde en klinisk nytteeffekt og som ikke hadde vesentlige bivirkninger av studielegemidlet, som fastslått av utprøver. Tumorevaluering i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), versjon 1.1 ble gjennomført 9 uker etter randomisering og fortsatte hver 6. uke det første året og deretter hver 12. uke. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverevaluert PFS og objektiv responsrate (ORR).

Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 65 år (variasjon: 18-87), 59 % var menn og 99,5 % var hvite. De fleste pasientene hadde en ECOG-funksjonsscore på 0 (64 %) eller 1 (34 %). Sekstien prosent (61 %) av pasientene hadde sykdomsstadium M1c ved studieinkludering. Syttifire prosent (74 %) av pasientene hadde kutant melanom og 11 % hadde melanom i slimhinner. Trettifem prosent (35 %) av pasientene hadde PD-L1-positivt melanom (≥ 5 % membranekspresjon i tumorceller). Seksten prosent (16 %) av pasientene hadde mottatt tidligere adjuvant behandling, hvor den mest vanlige adjuvante behandlingen var interferon (9 %). Fire prosent (4 %) av pasientene hadde en sykdomshistorie med hjernemetastaser og 37 % hadde et LDH-nivå ved baseline som var høyere enn ULN ved studieinkludering.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 1.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209066)

Antall pasienter med risiko

Nivolumab						
210	185	150	105	45	8	0
Dakarbazin						
208	177	123	82	22	3	0

—△— Nivolumab (hendelser: 50/210), median og 95 % KI: Ikke relevant.

---○--- Dakarbazin (hendelser: 96/208), median og 95 % KI: 10,84 (9,33, 12,09)

Den observerte nytteeffekten på OS var konsistent på tvers av undergrupper av pasienter, inkludert ECOG-funksjonsstatus ved baseline, M-stadium, hjernemetastaser i anamnesen og LDH-nivå ved baseline. Økt overlevelse ble observert uavhengig av om pasientene hadde tumorer som var betegnet som PD-L1 negative eller PD-L1 positive (membranekspresjon cut-off på 5 % eller 10 % i tumorceller).

Tilgjengelige data indikerer at den innsettende effekten av nivolumab er forsinket slik at fordelene med nivolumab i forhold til kjemoterapi ikke vises før det er gått 2-3 måneder.

Effektresultater er vist i tabell 11.

Tabell 11: Effektresultater (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Overlevelse		
Tilfeller	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
Hasard ratio	0,42	
99,79 % KI	(0,25, 0,73)	
95 % KI	(0,30, 0,60)	
p-verdi	< 0,0001	
Median (95 % KI)	Ikke oppnådd	10,8 (9,33, 12,09)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	84,1 (78,3, 88,5)	71,8 (64,9, 77,6)
Ved 12 måneder	72,9 (65,5, 78,9)	42,1 (33,0, 50,9)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Progresjonsfri overlevelse		
Tilfeller	108 (51,4 %)	163 (78,4 %)
Hasard ratio		0,43
95 % KI		(0,34, 0,56)
p-verdi		< 0,0001
Median (95 % KI)	5,1 (3,48, 10,81)	2,2 (2,10, 2,40)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	48,0 (40,8, 54,9)	18,5 (13,1, 24,6)
Ved 12 måneder	41,8 (34,0, 49,3)	NA
Objektiv respons		
(95 % KI)	84 (40,0 %) (33,3, 47,0)	29 (13,9 %) (9,5, 19,4)
Odds ratio (95 % KI)		4,06 (2,52, 6,54)
p-verdi		< 0,0001
Fullstendig respons (CR)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Delvis respons (PR)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Stabil sykdom (SD)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	Ikke oppnådd (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

“+” betegner en korrigert observasjon.

Randomisert fase 3-studie vs. kjemoterapi (CA209037)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg ved behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209037). Studien inkluderte voksne pasienter med progresjon under eller etter ipilimumab og, dersom de var BRAF-V600 mutasjonspositive, også hadde progresjon under eller etter behandling med BRAF-kinasehemmer. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, okulært melanom, aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser eller med tidligere ipilimumab-relaterte høygradige (grad 4 iht. CTCAE v4.0) bivirkninger i anamnesen med unntak av avsluttet kvalme, fatigue, infusjonsreaksjoner eller endokrinopatis ble ekskludert fra studien.

Totalt 405 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 272) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke, eller kjemoterapi (n = 133) etter utprøvers valg av enten dakarbazin (1000 mg/m² hver 3. uke) eller karboplatin (AUC 6 hver 3. uke) og paklitaksel (175 mg/m² hver 3. uke). Randomiseringen ble stratifisert ved hjelp av BRAF- og PD-L1-status i tumor og beste respons på tidligere behandling med ipilimumab.

De andre primære effektendepunktene var bekreftet ORR hos de første 120 pasientene som ble behandlet med nivolumab, målt av en uavhengig radiologisk undersøkelseskommité (IRRC) ved hjelp av RECIST versjon 1.1 og sammenligning av OS med nivolumab versus kjemoterapi. Andre effektendepunkter inkluderte varighet av og tidspunkt for respons.

Median alder var 60 år (variasjon: 23-88). Sekstifire prosent (64 %) av pasientene var menn og 98 % var hvite. ECOG-funksjonsscore var 0 for 61 % av pasientene og 1 for 39 % av pasientene. Hovedandelen (75 %) av pasientene hadde sykdomsstadium M1c ved studieinkludering. Syttitre prosent (73 %) av pasientene hadde kutant melanom og 10 % hadde mukosalt melanom. Antall tidligere

mottatte systemiske regimer var 1 for 27 % av pasientene, 2 for 51 % av pasientene og > 2 for 21 % av pasientene. Tjueto prosent (22 %) av pasientene hadde tumorer som testet positivt for BRAF-mutasjon og 50 % av pasientene hadde tumorer som ble vurdert PD-L1-positive. Sekstifire prosent (64 %) av pasientene hadde ikke tidligere klinisk utbytte (CR/PR eller SD) av ipilimumab. Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom gruppene med unntak av andel pasienter med hjernemetastaser i anamnesen (hhv. 19 % og 13 % i nivolumab-gruppen og kjemoterapigruppen) og pasienter med LDH høyere enn ULN ved baseline (hhv. 51 % og 35 %).

Ved tidspunkt for denne endelige ORR-analysen ble resultater fra 120 nivolumab-behandlede pasienter og 47 kjemoterapi-behandlede pasienter som hadde blitt fulgt opp i minimum 6 måneder analysert. Effekteresultater er presentert i tabell 12.

Tabell 12: Beste totalrespons, tid til og varighet av respons (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kjemoterapi (n = 47)
Bekreftet objektiv respons (IRRC) (95 % KI)	38 (31,7 %) (23,5, 40,8)	5 (10,6 %) (3,5, 23,1)
Fullstendig respons (CR)	4 (3,3 %)	0
Delvis respons (PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabil sykdom (SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	Ikke oppnådd	3,6 (ikke tilgjengelig)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Tilgjengelige data indikerer at den innsettende effekten av nivolumab er forsinket slik at fordelene med nivolumab i forhold til kjemoterapi ikke vises før det er gått 2-3 måneder.

Oppdatert analyse (24 måneders oppfølging)

Blant alle de randomiserte pasientene var ORR 27,2 % (95 % KI: 22,0, 32,9) i nivolumab-gruppen og 9,8 % (95 % KI: 5,3, 16,1) i kjemoterapigruppen. Median responsvarighet var henholdsvis 31,9 måneder (varierte fra 1,4⁺ til 31,9) og 12,8 måneder (varierte fra 1,3⁺ til 13,6⁺). PFS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 1,03 (95 % KI: 0,78, 1,36). ORR og PFS ble vurdert av IRRC etter RECIST versjon 1.1.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom kjemoterapi og nivolumab i den endelige analysen av OS. Den primære analysen av OS var ikke justert for å ta hensyn til påfølgende behandling. 54 (40,6 %) pasienter i kjemoterapiarmen fikk påfølgende behandling med anti-PD-1. OS kan være konfundert av dropout, ubalanse i påfølgende behandling og forskjeller i faktorer ved baseline. Flere pasienter i nivolumab-armen hadde dårlige prognostiske faktorer (forhøyet LDH og hjernemetastaser) enn i kjemoterapiarmen.

Effekt etter BRAF-status: Objektiv respons på nivolumab (i henhold til definisjonen av det ko-primære endepunktet) ble observert hos pasienter med og uten BRAF-mutasjonspositivt melanom. ORR i den BRAF-mutasjonspositive undergruppen var 17 % (95 % KI: 8,4, 29,0) for nivolumab og 11 % (95 % KI: 2,4, 29,2) for kjemoterapi. I BRAF-villtype-undergruppen var ORR henholdsvis 30 % (95 % KI: 24,0, 36,7) for nivolumab og 9 % (95 % KI: 4,6, 16,7) for kjemoterapi.

PFS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 1,58 (95 % KI: 0,87, 2,87) for BRAF-mutasjonspositive pasienter og 0,82 (95 % KI: 0,60, 1,12) for BRAF-villtype pasienter. OS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 1,32 (95 % KI: 0,75, 2,32) for BRAF-mutasjonspositive pasienter og 0,83 (95 % KI: 0,62, 1,11) for BRAF-villtype pasienter.

Effekt etter PD-L1-ekspresjon i tumor: Objektiv respons på nivolumab ble observert uavhengig av PD-L1-ekspresjon i tumor. Betydningen til denne biomarkøren (PD-L1-ekspresjon i tumor) er imidlertid ikke fullstendig klarlagt.

Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % var ORR 33,5 % for nivolumab (n = 179, 95 % KI: 26,7, 40,9) og 13,5 % for kjemoterapi (n = 74, 95 % KI: 6,7, 23,5). Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 % var ORR etter IRRC henholdsvis 13,0 % (n = 69, 95 % KI: 6,1, 23,3) og 12,0 % (n = 25, 95 % KI: 2,5, 31,2).

PFS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 0,76 (95 % KI: 0,54, 1,07) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % og 1,92 (95 % KI: 1,05, 3,5) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 %.

OS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 0,69 (95 % KI: 0,49, 0,96) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % og 1,52 (95 % KI: 0,89, 2,57) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 %.

Disse undergruppeanalysene bør tolkes med forsiktighet grunnet små undergrupper og mangel på statistisk signifikant forskjell i OS i hele den randomiserte populasjonen.

Åpen fase 1 doseeskaleringsstudie (MDX1106-03)

Sikkerheten og tolerabiliteten av nivolumab ble undersøkt i en fase 1, åpen doseeskaleringsstudie i ulike tumortyper, inkludert malignt melanom. Av de 306 tidligere behandlede pasientene som ble inkludert i studien hadde 107 melanom og fikk doser av nivolumab på 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg eller 10 mg/kg i maksimum 2 år. I denne pasientpopulasjonen ble objektiv respons rapportert hos 33 pasienter (31 %) med median responsvarighet på 22,9 måneder (95 % KI: 17,0, NR). Median PFS var 3,7 måneder (95 % KI: 1,9, 9,3). Median OS var 17,3 måneder (95 % KI: 12,5, 37,8) og estimerte OS-verdier var 42 % (95 % KI: 32, 51) etter 3 år, 35 % (95 % KI: 26, 44) etter 4 år og 34 % (95 % KI: 25, 43) etter 5 år (oppfølging i minimum 45 måneder).

Enkeltarmet fase 2-studie (CA209172)

Studie CA209172 var en enkeltarmet, åpen studie med nivolumab som monoterapi hos pasienter med stadium III (inoperabel) eller stadium IV metastatisk melanom etter tidligere behandling inneholdende et anti-CTLA-4 monoklonalt antistoff. Sikkerhet var det primære endepunktet, og effekt var et sekundært endepunkt. Av de 1 008 pasientene som ble behandlet hadde 103 (10 %) okulært/uvealt melanom, 66 (7 %) hadde en ECOG-funksjonsscore på 2, 165 (16 %) hadde asymptomatiske behandlede og ubehandlede CNS-metastaser, 13 (1,3 %) hadde behandlede leptomeningeale metastaser, 25 (2 %) hadde autoimmun sykdom, og 84 (8 %) hadde immunrelaterte bivirkninger av grad 3-4 med tidligere behandling med anti-CTLA-4. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert hos noen av pasientene som ble behandlet, og den samlede sikkerhetsprofilen til nivolumab var lignende på tvers av undergruppene. Effekteresultater basert på responsrater vurdert av utprøver ved uke 12 er presentert i tabell 13 nedenfor.

Tabell 13: Responsrate ved uke 12 – alle pasienter evaluerbare for respons, og etter undergruppe (CA209172)

	Totalt	Okulært/ Uvealt melanom	ECOG PS 2	CNS- metastase	Autoimmun sykdom	Immunrelaterte bivirkninger av grad 3-4 med anti-CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Responser ble vurdert per RECIST 1.1 for 588/1 008 (58,3 %) av pasientene som fortsatte med behandling gjennom uke 12, og hadde et oppfølgingsscan ved uke 12.

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab eller nivolumab som monoterapi vs. ipilimumab som monoterapi (CA209067)

Sikkerhet og effekt av 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab eller 3 mg/kg nivolumab vs. 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209067). Forskjellene mellom de to gruppene inneholdende nivolumab ble evaluert deskriptivt. Studien inkluderte voksne pasienter med bekreftet inoperabel stadium III eller stadium IV melanom. Pasientene måtte ha ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Pasienter som ikke tidligere hadde fått systemisk kreftbehandling for inoperabelt eller metastatisk melanom ble inkludert. Tidligere adjuvant eller neoadjuvant behandling var tillatt dersom den var avsluttet minst 6 uker før randomisering. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, okulært/uvealt melanom eller aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser ble ekskludert fra studien.

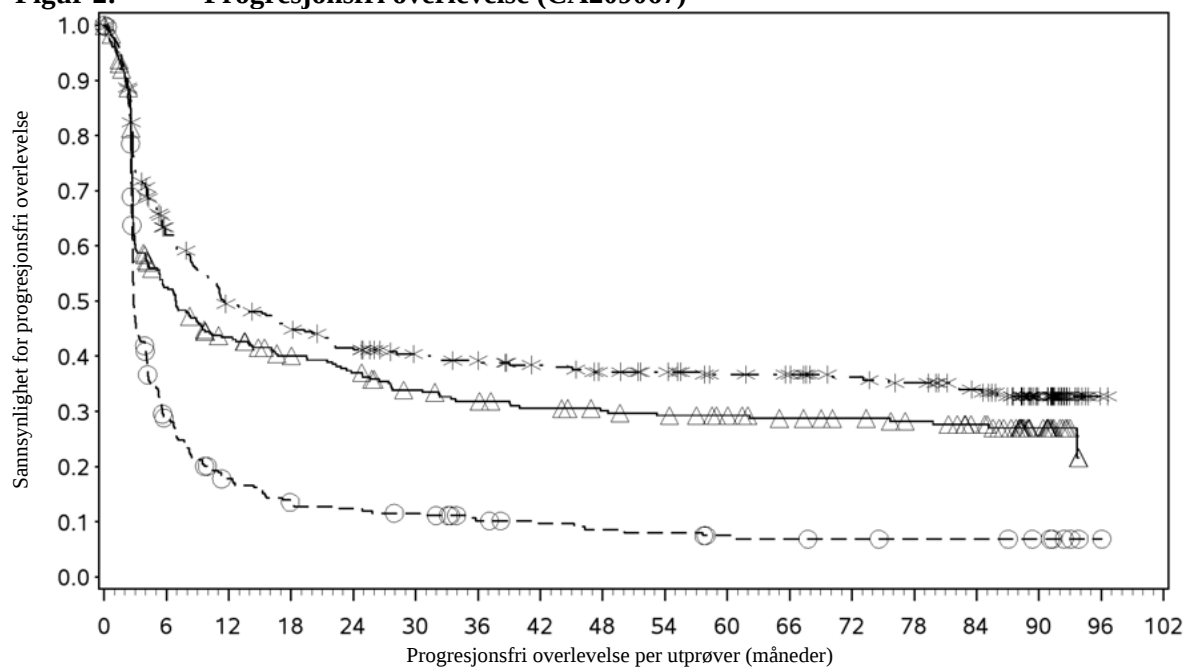
Totalt 945 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (n = 314), nivolumab som monoterapi (n = 316) eller ipilimumab som monoterapi (n = 315). Pasienter i kombinasjonsarmen fikk administrert intravenøst nivolumab 1 mg/kg over 60 minutter og ipilimumab 3 mg/kg over 90 minutter hver tredje uke for de 4 første dosene, etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi hver 2. uke. Pasienter i monoterapiarmen med nivolumab fikk nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke. Pasienter i komparatorarmen fikk ipilimumab 3 mg/kg og placebo tilsvarende nivolumab intravenøst hver tredje uke for 4 doser, etterfulgt av placebo hver 2. uke. Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjon ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ membranekspresjon i tumorceller), BRAF-status og M-stadium i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC) klassifiseringssystem. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandlingen ikke lenger ble tolerert. Tumorevaluering ble utført 12 uker etter randomisering, så hver 6. uke det første året, og deretter hver 12. uke. De primære effektendepunktene var progresjonsfri overlevelse og OS. ORR og responsvarighet ble også vurdert.

Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de tre behandlingsgruppene. Median alder var 61 år (variasjon: 18 til 90 år), 65 % av pasientene var menn og 97 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus score var 0 (73 %) eller 1 (27 %). De fleste pasientene hadde AJCC stadium IV sykdom (93 %), 58 % hadde M1c sykdom ved studieinkludering. Tjueto prosent (22 %) av pasientene hadde mottatt tidligere adjuvant behandling. Trettito prosent (32 %) av pasientene hadde BRAF-mutasjonspositiv melanom, 26,5 % av pasientene hadde PD-L1 $\geq 5\%$ membranekspresjon i tumorceller. Fire prosent (4 %) av pasientene hadde en sykdomshistorie med hjernemetastaser og 36 % av pasientene hadde et LDH-nivå ved baseline som var høyere enn ULN ved studieinkludering. Pasientene med kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor var jevnt fordelt mellom de tre behandlingsgruppene. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved hjelp av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Ved primæranalyse (minimum 9 måneders oppfølging) var median PFS på 6,9 måneder for nivolumab-gruppen sammenlignet med 2,9 måneder for ipilimumab-gruppen (HR = 0,57, 99,5 % KI: 0,43, 0,76; $p < 0,0001$). Median PFS var på 11,5 måneder for gruppen som fikk ipilimumab i kombinasjon med nivolumab, sammenlignet med 2,9 måneder for ipilimumab-gruppen. (HR = 0,42, 99,5 % KI: 0,31, 0,57; $p < 0,0001$).

Resultater for PFS fra deskriptive analyser (med oppfølging på minimum 90 måneder) er vist i figur 2 (hele den randomiserte populasjonen), figur 3 (ved tumor PD-L1 5 % cut-off) og figur 4 (ved tumor PD-L1 1 % cut-off).

Figur 2: Progresjonsfri overlevelse (CA209067)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab																	
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Nivolumab																	
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ipilimumab																	
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-

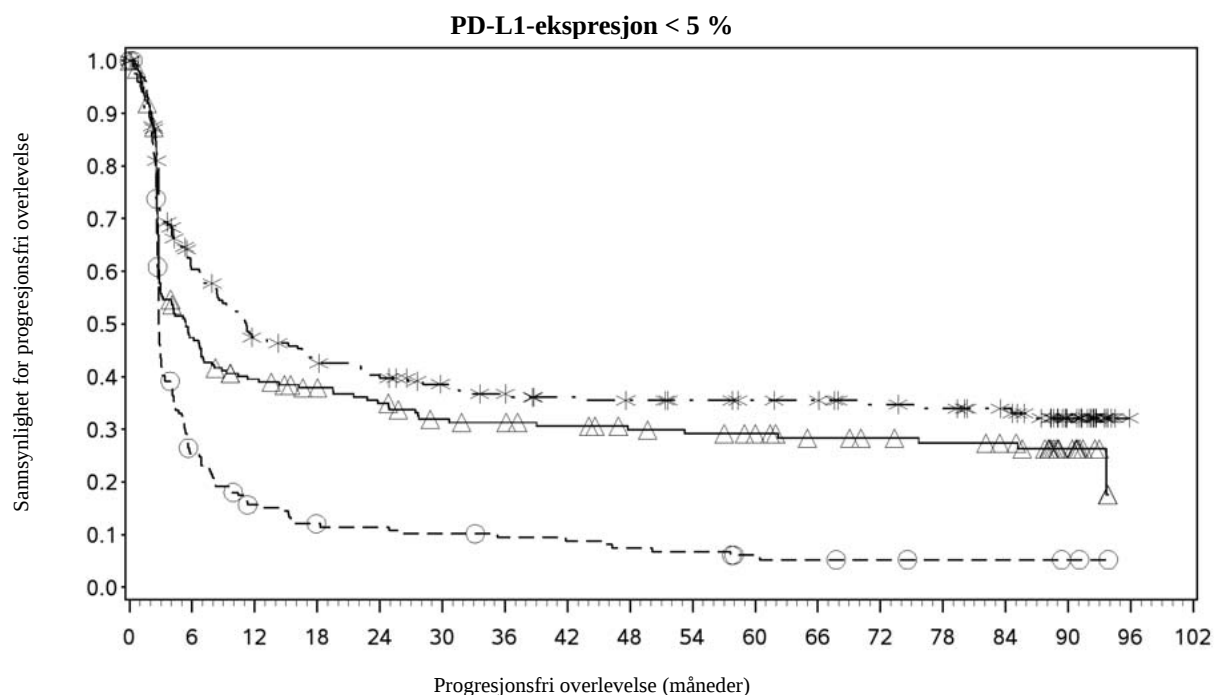
- - * - - Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 189/314), median og 95 % KI: 11,50 (8,90, 20,04).
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % KI: 49 % (44, 55). PFS-rate ved 60 måneder og 95 % KI: 36 % (32, 42).
PFS-rate ved 90 måneder og 95 % KI: 33 % (27, 39)
- △— Nivolumab (hendelser: 208/316), median og 95 % KI: 6,93 (5,13, 10,18).
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % KI: 42 % (36, 47). PFS-rate ved 60 måneder og 95 % KI: 29 % (24, 35).
PFS-rate ved 90 måneder og 95 % KI: 27 % (22, 33)
- - ○ - - Ipilimumab (hendelser: 261/315), median og 95 % KI: 2,86 (2,79, 3,09).
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % KI: 18 % (14, 23). PFS-rate ved 60 måneder og 95 % KI: 8 % (5, 12).
PFS-rate ved 90 måneder og 95 % KI: 7 % (4, 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,79 (0,65, 0,97)

Figur 3: Progresjonsfri overlevelse ved PD-L1-ekspresjon: 5 % cut-off (CA209067)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---

---*---

Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 127/210), median og 95 % KI: 11,17 (7,98, 17,51)

—△—

Nivolumab (hendelser: 139/208), median og 95 % KI: 5,39 (2,96, 7,13)

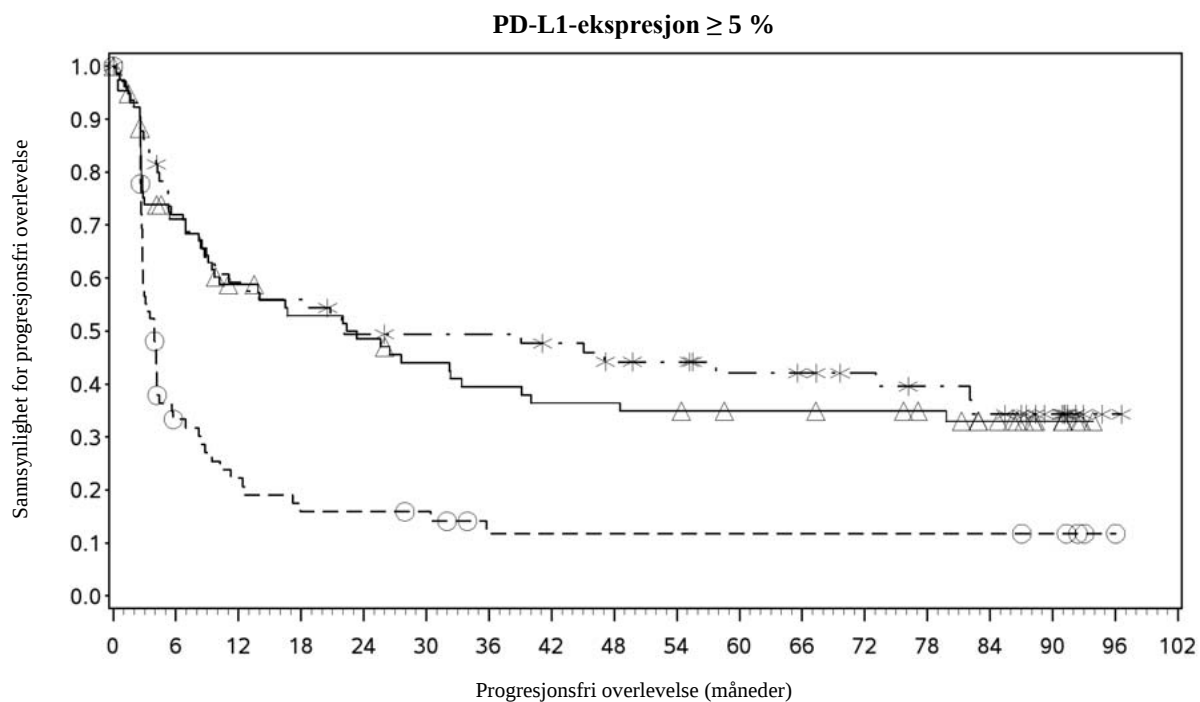
---○---

Ipilimumab (hendelser: 171/202), median og 95 % KI: 2,79 (2,76, 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,42 (0,33, 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,77 (0,61, 0,98)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

68 45 37 35 30 29 29 27 24 23 20 19 17 15 13 8 1 -

Nivolumab

80 52 41 36 33 29 26 24 24 23 21 21 20 18 14 7 0 -

Ipilimumab

75 21 14 10 10 9 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 1 -

---*---

Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 36/68), median og 95 % KI: 22,11 (9,72, 82,07)

---△---

Nivolumab (hendelser: 48/80), median og 95 % KI: 22,34 (9,46, 39,13)

---○---

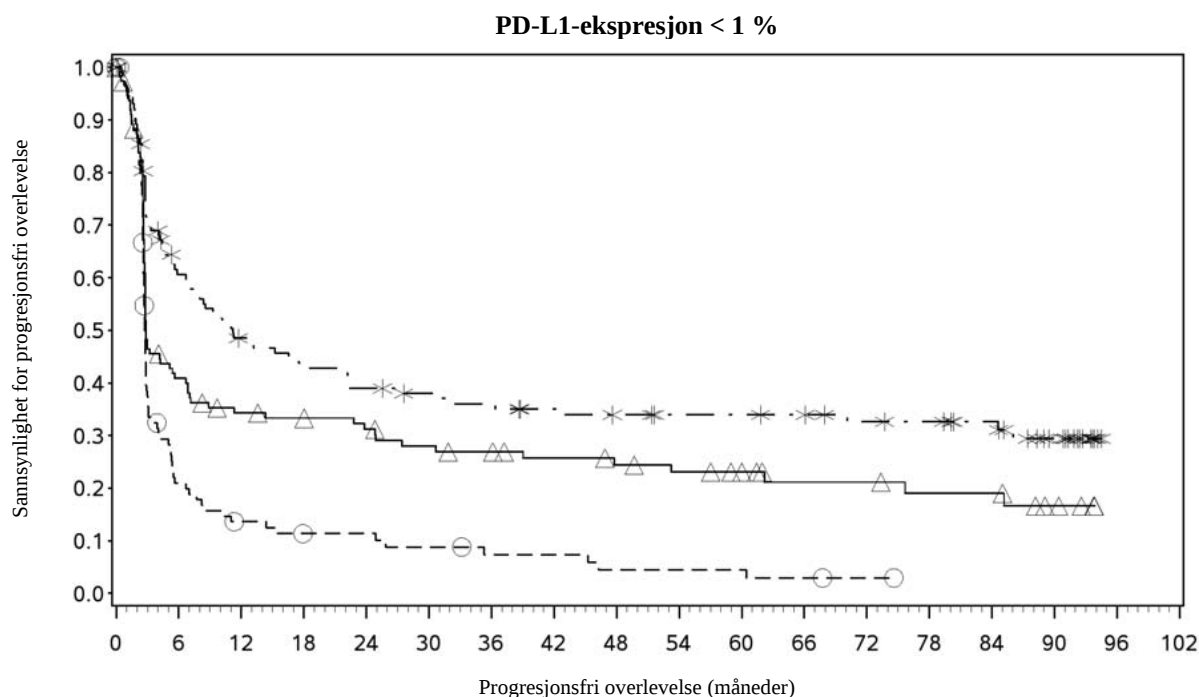
Ipilimumab (hendelser: 60/75), median og 95 % KI: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,38 (0,25, 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,43 (0,29, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,89 (0,58, 1,35)

Figur 4: Progresjonsfri overlevelse ved PD-L1-ekspressjon: 1 % cut-off (CA209067)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---

Ipilimumab

113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-
-----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

---*---

Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 76/123), median og 95 % KI: 11,17 (6,93, 22,18)

—△—

Nivolumab (hendelser: 85/117), median og 95 % KI: 2,83 (2,76, 5,62)

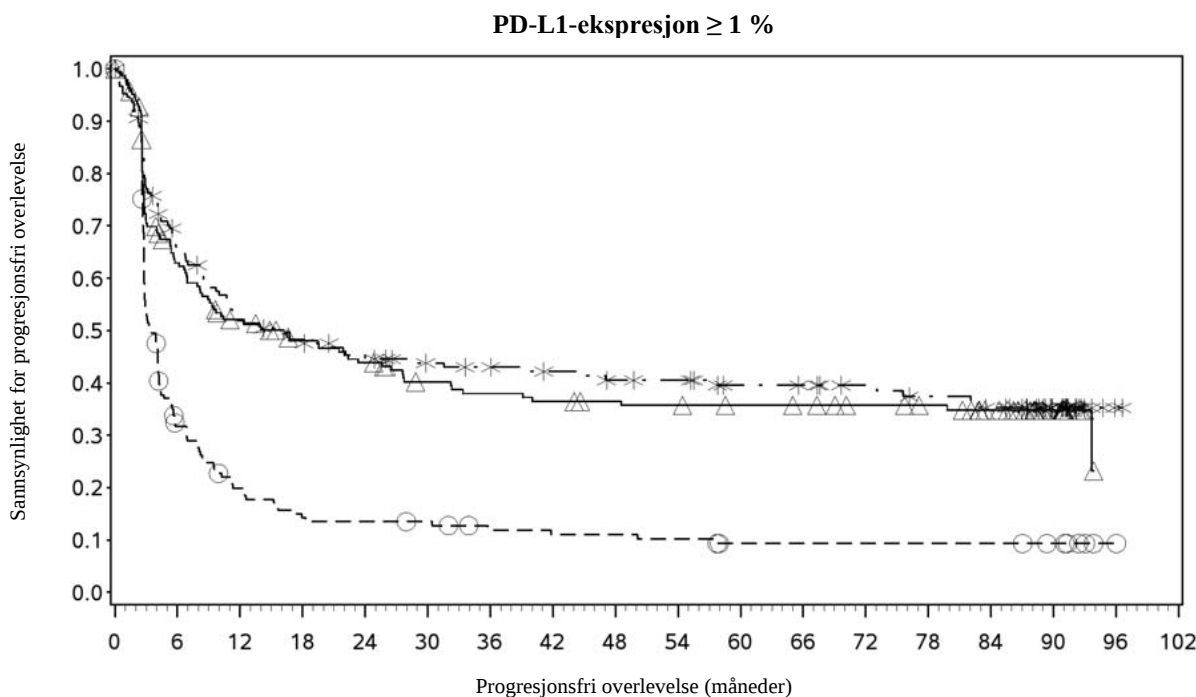
---○---

Ipilimumab (hendelser: 94/113), median og 95 % KI: 2,73 (2,66, 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,39 (0,28, 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,59 (0,44, 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,66 (0,48, 0,90)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab																	
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
Nivolumab																	
171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
Ipilimumab																	
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 90/155), median og 95 % KI: 16,13 (8,90, 45,08)
 ---△--- Nivolumab (hendelser: 102/171), median og 95 % KI: 16,20 (8,11, 27,60)
 ---○--- Ipilimumab (hendelser: 137/164), median og 95 % KI: 3,48 (2,83, 4,17)

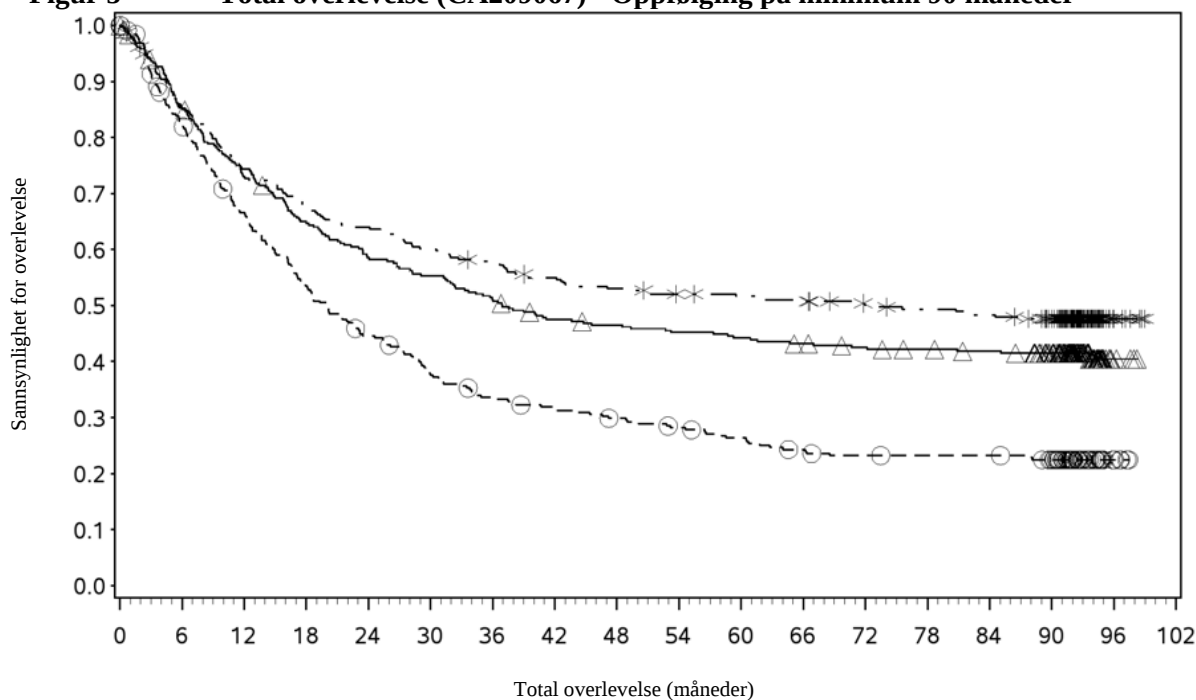
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,42 (0,32, 0,55)
 Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,45 (0,35, 0,59)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,92 (0,69, 1,22)

Tidspunktet for den endelige (primære) OS-analysen var når alle pasientene hadde hatt en oppfølging på minimum 28 måneder. Etter 28 måneder var ikke median OS oppnådd for nivolumab-gruppen sammenlignet med 19,98 måneder for ipilimumab-gruppen (HR = 0,63, 98 % KI: 0,48, 0,81; p-verdi: < 0,0001). Median OS var ikke oppnådd for gruppen som fikk ipilimumab i kombinasjon med nivolumab, sammenlignet med ipilimumab-gruppen (HR = 0,55, 98 % KI: 0,42, 0,72; p-verdi: < 0,0001).

OS-resultater ved en ytterligere deskriptiv analyse utført med oppfølging på minimum 90 måneder viser resultater forenlig med de opprinnelige primæranalysene. OS-resultater fra denne oppfølgingsanalysen er vist i figur 5 (alle randomiserte), figur 6 og 7 (ved tumor PD-L1 5 % og 1 % cut-off).

OS-analysen var ikke justert for å ta hensyn til påfølgende behandling. Påfølgende systemisk behandling ble gitt til henholdsvis 36,0 %, 49,1 % og 66,3 % av pasientene i kombinasjonsarmen, nivolumab monoterapiarmen og ipilimumab-armen. Påfølgende immunterapi (inkludert behandling med anti-PD-1, anti-CTLA-4 antistoff eller annen immunterapi) ble gitt til henholdsvis 19,1 %, 34,2 % og 48,3 % av pasientene i kombinasjonsarmen, nivolumab monoterapiarmen og ipilimumab-armen.

Figur 5 Total overlevelse (CA209067) - Oppfølging på minimum 90 måneder



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

314 265 227 210 199 187 179 169 163 158 156 153 147 144 141 129 7 -

Nivolumab

316 266 231 201 181 171 158 145 141 137 134 130 126 123 120 107 4 -

Ipilimumab

315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 75 68 64 63 63 57 5 -

---*--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 162/314), median og 95 % KI: 72,08 (38,18, N.A.)
OS-rate og 95 % KI ved 12 måneder: 73 % (68, 78), 24 måneder: 64 % (59, 69), 36 måneder: 58 % (52, 63),
60 måneder: 52 % (46, 57) og 90 måneder: 48 % (42, 53)

—△— Nivolumab (hendelser: 182/316), median og 95 % KI: 36,93 måneder (28,25, 58,71)
OS-rate og 95 % KI ved 12 måneder: 74 % (69, 79), 24 måneder: 59 % (53, 64), 36 måneder: 52 % (46, 57),
60 måneder: 44 % (39, 50) og 90 måneder: 42 % (36, 47)

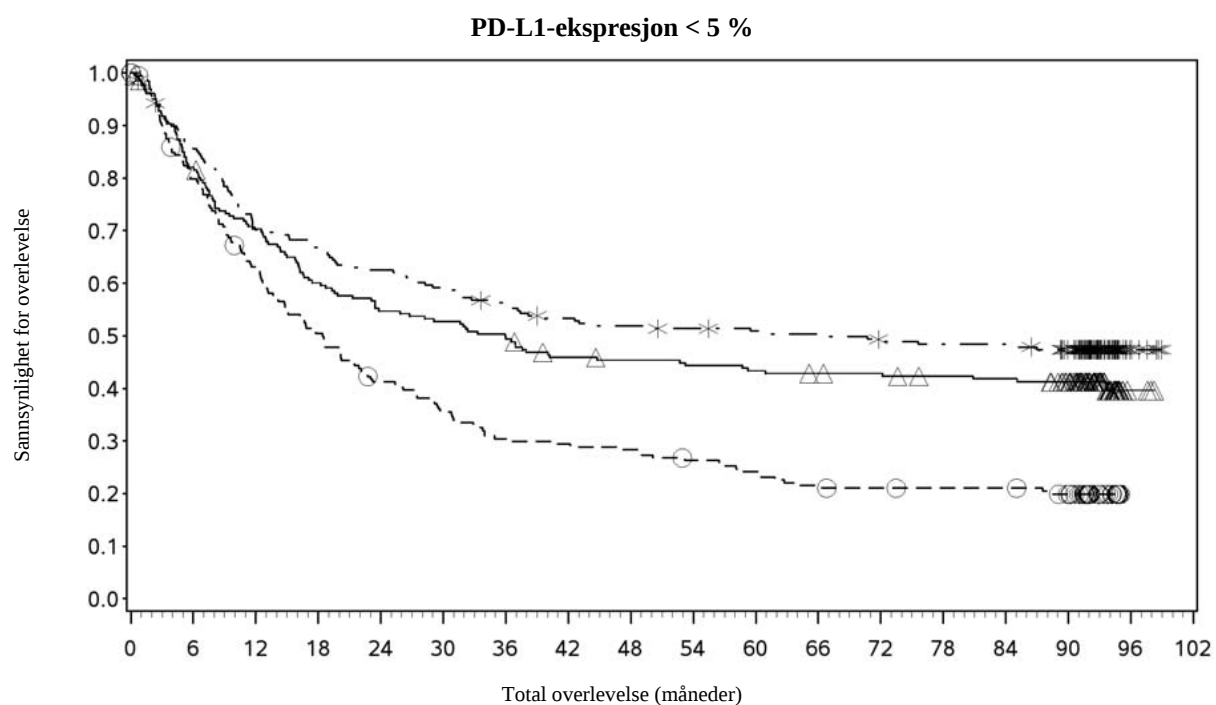
---○--- Ipilimumab (hendelser: 235/315), median og 95 % KI: 19,94 måneder (16,85, 24,61)
OS-rate og 95 % KI ved 12 måneder: 67 % (61, 72), 24 måneder: 45 % (39, 50), 36 måneder: 34 % (29, 39),
60 måneder: 26 % (22, 31) og 90 måneder: 22 % (18, 27)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,53 (0,44, 0,65)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,63 (0,52, 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,84 (0,68, 1,04)

Figur 6: Total overlevelse ved PD-L1-ekspresjon: 5 % cut off (CA209067) - Oppfølging på minimum 90 måneder



Antall pasienter med risiko

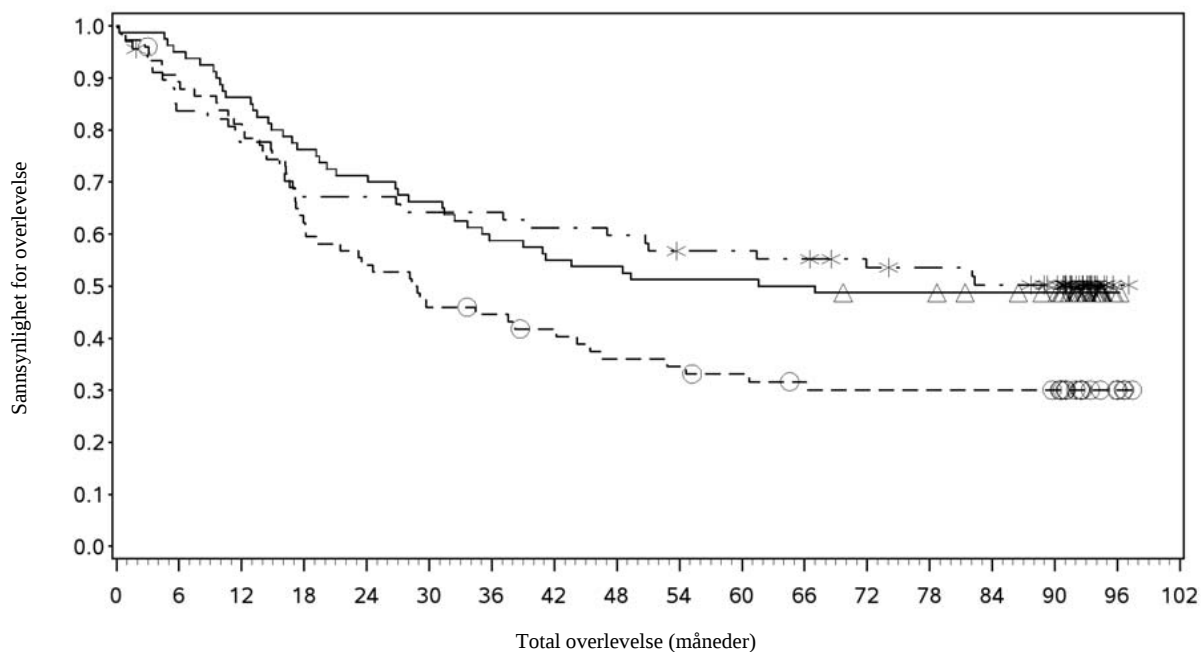
Nivolumab + ipilimumab																	
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
Nivolumab																	
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
Ipilimumab																	
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-

---*---
—△—
---○---

Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 109/210), median og 95 % KI: 65,94 (32,72, N.A.)
Nivolumab (hendelser: 121/208), median og 95 % KI: 35,94 måneder (23,06, 60,91)
Ipilimumab (hendelser: 157/202), median og 95 % KI: 18,40 måneder (13,70, 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,51 (0,40, 0,66)
Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,62 (0,49, 0,79)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,83 (0,64, 1,07)

PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$



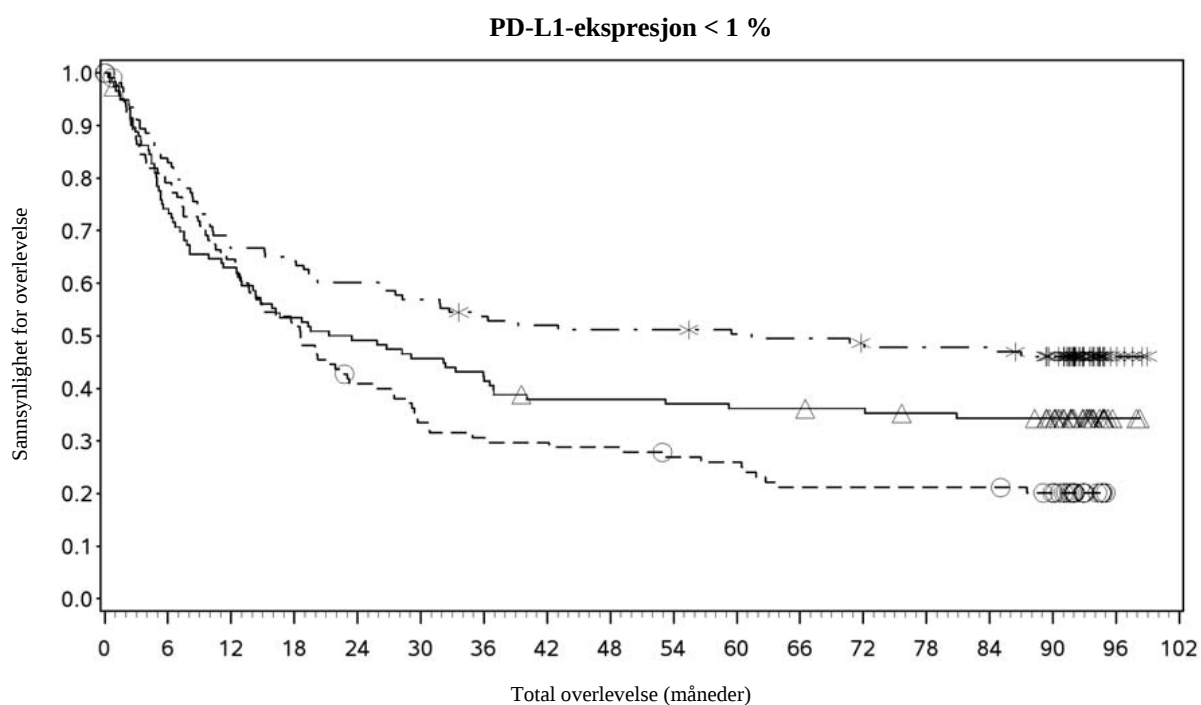
Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 33/68), median og 95 % KI: N.A. (39,06, N.A.)
 ---△--- Nivolumab (hendelser: 41/80), median og 95 % KI: 64,28 måneder (33,64, N.A.)
 ---○--- Ipilimumab (hendelser: 51/75), median og 95 % KI: 28,88 måneder (18,10, 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,61 (0,39, 0,94)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,61 (0,41, 0,93)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,99 (0,63, 1,57)

Figur 7: Total overlevelse ved PD-L1-ekspresjon: 1 % cut-off (CA209067) - Oppfølging på minimum 90 måneder



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*---

Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 66/123), median og 95 % KI: 61,44 (26,45, N.A.)

—△—

Nivolumab (hendelser: 76/117), median og 95 % KI: 23,46 måneder (13,01, 36,53)

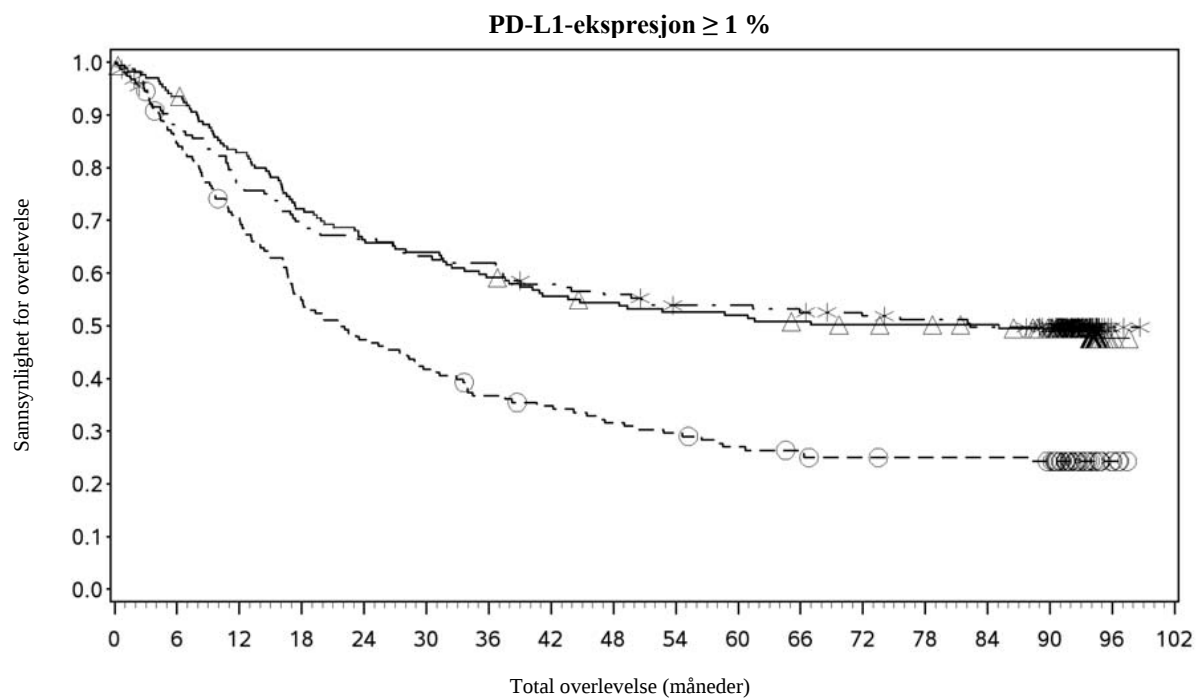
---○---

Ipilimumab (hendelser: 87/113), median og 95 % KI: 18,56 måneder (13,67, 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,55 (0,40, 0,76)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% KI): 0,77 (0,57, 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,71 (0,51, 0,99)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*---

Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 76/155), median og 95 % KI: 82,30 (39,06, N.A.)

---△---

Nivolumab (hendelser: 86/171), median og 95 % KI: 85,09 måneder (39,00, N.A.)

---○---

Ipilimumab (hendelser: 121/164), median og 95 % KI: 21,49 måneder (16,85, 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,52 (0,39, 0,70)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,52 (0,39, 0,69)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 1,01 (0,74, 1,37)

Oppfølging for analysen av ORR var på minimum 90 måneder. Responser er oppsummert i tabell 14.

Tabell 14: Objektiv respons (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektiv respons	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95 % KI)	(52,6, 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9, 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95 % KI)	(4,38, 9,22)	(2,49, 5,16)	
Fullstendig respons (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Delvis respons (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabil sykdom (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Varighet av respons			
Median (variasjon), måneder	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Andel ≥ 12 måneders varighet	68 %	73 %	44 %
Andel ≥ 24 måneders varighet	58 %	63 %	30 %
ORR (95 % KI) ved PD-L1-ekspresjon i tumor			
< 5 %	56 % (48,7, 62,5) n = 210	43 % (36, 49,8) n = 208	18 % (12,8, 23,8) n = 202
≥ 5 %	72 % (59,9, 82,3) n = 68	59 % (47,2, 69,6) n = 80	21 % (12,7, 32,3) n = 75
< 1 %	54 % (44,4, 62,7) n = 123	36 % (27,2, 45,3) n = 117	18 % (11,2, 26,0) n = 113
≥ 1 %	65 % (56,4, 72) n = 155	55 % (47,2, 62,6) n = 171	20 % (13,7, 26,4) n = 164

Begge armene som inneholdt nivolumab viste en signifikant nytteeffekt på PFS og OS og større ORR sammenlignet med ipilimumab alene. Resultatene som ble observert for PFS ved 18 måneders oppfølging og resultatene for ORR og OS ved 28 måneders oppfølging var konsistente på tvers av undergrupper av pasienter, inkludert ECOG-funksjonsstatus, BRAF-status, M-stadium, alder, sykdomshistorie med hjernemetastaser og LDH-nivå ved baseline. Denne observasjonen var opprettholdt for OS-resultatene med en oppfølging på minimum 90 måneder.

Blant 131 pasienter som seponerte kombinasjonen på grunn av bivirkninger etter 28 måneders oppfølging var ORR 71 % (93/131) med 20 % (26/131) som oppnådde en fullstendig respons, og median OS var ikke oppnådd.

Begge armene som inneholdt nivolumab viste større objektiv responsrate enn ipilimumab uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå. ORR var høyere for kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab i forhold til nivolumab som monoterapi på tvers av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor (tabell 14) etter 90 måneders oppfølging, med en beste totalrespons av fullstendig respons som korrelerte med en forbedret overlevelsesrate.

Etter 90 måneders oppfølging var median varighet av respons hos pasienter med PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor ≥ 5 % 78,19 måneder (variasjon: 18,07- N.A.) i kombinasjonsarmen, 77,21 måneder (variasjon: 26,25-N.A.) i nivolumab monoterapiarmen, mens den var 31,28 måneder (variasjon: 6,08-N.A.) i ipilimumab-armen. Ved PD-L1-ekspresjon i tumor < 5 % ble median varighet av respons ikke oppnådd (variasjon: 61,93-N.A.) i kombinasjonsarmen, den var 90,84 måneder (variasjon: 50,43-N.A.) i nivolumab monoterapiarmen, mens den var 19,25 måneder (variasjon: 5,32-47,44) i ipilimumab monoterapiarmen.

Ingen klar cut-off for PD-L1-ekspresjon kan på pålitelig vis etableres ved vurdering av de relevante endepunktene for tumorrespons, PFS og OS. Resultater fra en eksplorativ multivariat analyse

identifiserte pasient- og tumorkarakteristikker (ECOG-funksjonsstatus, M-stadium, LDH-nivå ved baseline, BRAF-mutasjonsstatus, PD-L1-status og kjønn) som kan bidra til overlevelsen.

Effekt ved BRAF-status:

Etter 90 måneders oppfølging hadde BRAF[V600]-mutasjonspositive og BRAF-villtype-pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab en median PFS på henholdsvis 16,76 måneder (95 % KI: 8,28, 32,0) og 11,7 måneder (95 % KI: 7,0, 19,32), mens de i nivolumab monoterapiarmen hadde en median PFS på henholdsvis 5,62 måneder (95 % KI: 2,79, 9,46) og 8,18 måneder (95 % KI: 5,13, 19,55). BRAF[V600]-mutasjonspositive- og BRAF-villtype-pasienter randomisert til ipilimumab monoterapi hadde en median PFS på henholdsvis 3,09 måneder (95 % KI: 2,79, 5,19) og 2,83 måneder (95 % KI: 2,76, 3,06).

Etter 90 måneders oppfølging hadde BRAF[V600]-mutasjonspositive- og BRAF-villtype-pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab en ORR på 67,0 % (95 % KI: 57,0, 75,9, n = 103) og 54,0 % (95 % KI: 47,1, 60,9, n = 211), mens de i nivolumab monoterapiarmen hadde en ORR på henholdsvis 37,87 % (95 % KI: 28,2, 48,1, n = 98) og 48,2 % (95 % KI: 41,4, 55,0, n = 218). BRAF[V600]-mutasjonspositive- og BRAF-villtype-pasienter randomisert til ipilimumab monoterapi hadde en ORR på 23,0 % (95 % KI: 15,2, 32,5; n = 100) og 17,2 % (95 % KI: 12,4, 22,9; n = 215).

Etter 90 måneders oppfølging av BRAF[V600]-mutasjonspositive pasienter var median OS ikke oppnådd i kombinasjonsarmen og 45,5 måneder for nivolumab monoterapiarmen. Median OS for BRAF[V600]-mutasjonspositive pasienter i ipilimumab monoterapiarmen var på 24,6 måneder. Hos BRAF-villtype pasienter var median OS på 39,06 måneder i kombinasjonsarmen, 34,37 måneder i nivolumab monoterapiarmen og 18,5 måneder i ipilimumab monoterapiarmen. HR av OS for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. nivolumab som monoterapi var 0,66 (95 % KI: 0,44, 0,98) for BRAF[V600]-mutasjonspositive pasienter og 0,95 (95 % KI: 0,74, 1,22) for BRAF-villtype pasienter.

Randomisert fase 2-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og ipilimumab som monoterapi (CA209069)

Studie CA209069 var en randomisert, dobbeltblindet fase 2-studie som sammenlignet nivolumab i kombinasjon med ipilimumab med ipilimumab alene hos 142 pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom med tilsvarende inklusjonskriterier som i studien CA209067 og primæranalyser hos pasienter med BRAF-villtype melanom (77 % av pasientene). ORR vurdert av utprøver var 61 % (95 % KI: 48,9, 72,4) i kombinasjonsarmen (n = 72) versus 11 % (95 % KI: 3,0, 25,4) i ipilimumab monoterapiarmen (n = 37). Estimerte OS-rater ved 2 og 3 år var henholdsvis 68 % (95 % KI: 56, 78) og 61 % (95 % KI: 49, 71) i kombinasjonsarmen (n = 73) og henholdsvis 53 % (95 % KI: 36, 68) og 44 % (95 % KI: 28, 60) for ipilimumab alene (n = 37).

Adjuvant behandling av melanom

Randomisert fase 3-studie av nivolumab vs. placebo (CA20976K)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 480 mg som monoterapi til behandling av pasienter med fullstendig resektert melanom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet fase 3 studie (CA20976K). Studien inkluderte pasienter som hadde ECOG funksjonsstatusscore på 0 eller 1, med histologisk bekreftet melanom i stadium IIB eller stadium IIC American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8. utgave, som hadde blitt fullstendig kirurgisk resektert. Inklusjon krevde fullstendig reseksjon av primært melanom med negative marginer og en negativ biopsi av vaktpostlymfeknute innen 12 uker før randomisering. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. Studien ekskluderte pasienter med okulært/uvealt eller mukosalt melanom, aktiv autoimmun sykdom, enhver tilstand som krever systemisk behandling med enten kortikosteroider (≥ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig) eller andre immunsuppressive legemidler, samt pasienter som tidligere har fått behandling for melanom med unntak av kirurgi.

Totalt 790 pasienter ble randomisert (2:1) til å få enten nivolumab 480 mg (n = 526) administrert intravenøst over 30 minutter hver 4. uke eller placebo (n = 264) i opptil 1 år eller frem til tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet. Randomisering ble stratifisert av AJCC, 8. utgave, av T-kategori

(T3b vs. T4a vs. T4b). Tumorundersøkelser ble utført hver 26. uke i løpet av år 1–3 og hver 52. uke fra 3 år til 5 år. Det primære effektendepunktet var overlevelse uten tilbakefall (RFS). RFS, vurdert av utprøver, var definert som tiden mellom dato for randomisering og dato for det som kom først av første tilbakefall (lokal, regional eller distal metastase), nytt primært melanom eller død, uavhengig av årsak. De sekundære endepunktene omfattet OS og fjernmetastasefri overlevelse (DMFS).

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 62 år (variasjon: 19-92), 61 % var menn og 98 % var av europeisk opprinnelse. ECOG-funksjonsstatusscore ved baseline var 0 (94 %) eller 1 (6 %). Seksti prosent hadde stadium IIB og 40 % hadde stadium IIC.

Ved en primær, forhåndsspesifisert interimanalyse (oppfølging i minimum 7,8 måneder) ble det utvist en statistisk signifikant forbedring i RFS med nivolumab sammenlignet med placebo med HR på 0,42 (95 % KI: 0,30, 0,59; $p < 0,0001$). Ved en oppdatert deskriptiv RFS analyse (med oppfølging i minimum 15,6 måneder) ble det fortsatt demonstrert en RFS-forbedring med nivolumab med HR 0,53 (95 % KI: 0,40, 0,71). OS var ikke modent. Ved en ytterligere deskriptiv analyse av RFS (med oppfølging i minimum 26,9 måneder) viste nivolumab fortsatt forbedring i RFS med HR 0,62 (95 % KI: 0,47-0,80). Median oppfølgingstid var 34,25 måneder for nivolumab-armen og 33,92 måneder for placebo-armen. Resultatene var konsistente med den formelle interimanalysen. Rapporterte resultater fra analysene med oppfølging i minimum 15,6 måneder er oppsummert i tabell 15 og figur 8.

Tabell 15: Effekresultater (CA20976K)

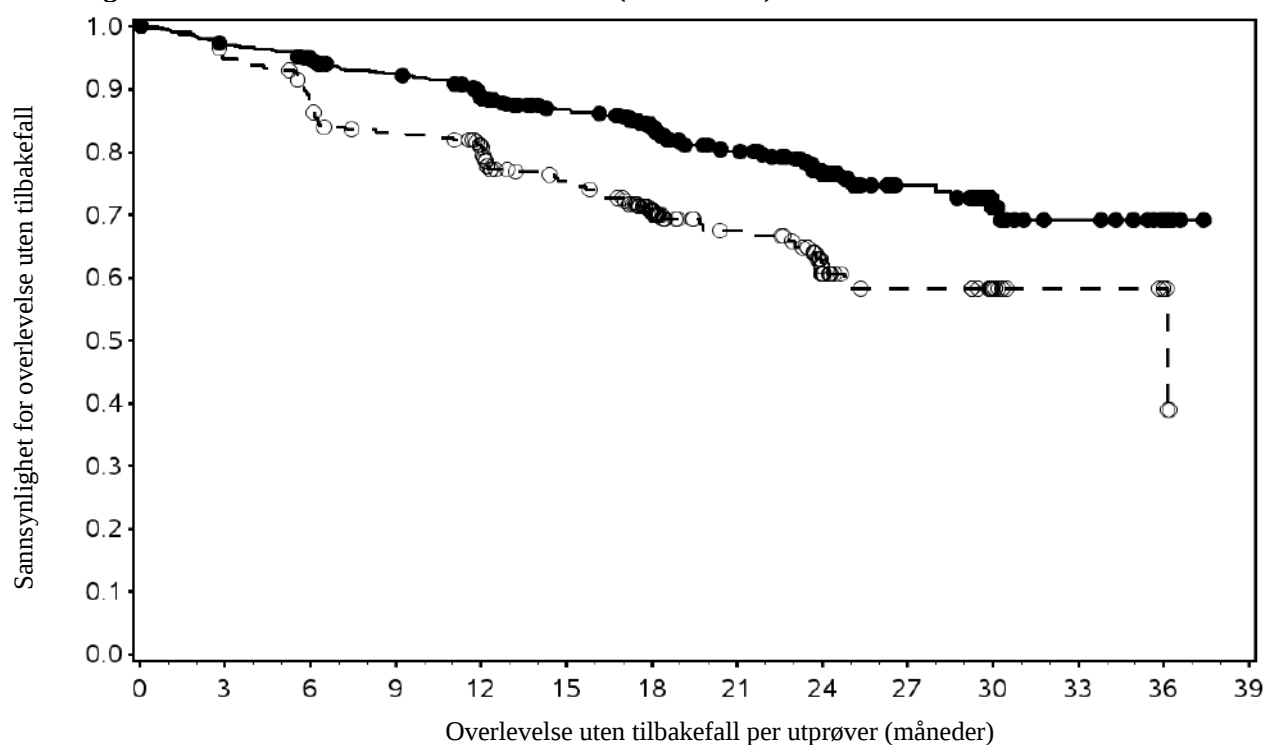
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Overlevelse uten tilbakefall med oppfølging i minimum 15,6 måneder		
Overlevelse uten tilbakefall		
Hendelser	102 (19,4 %)	84 (31,8 %)
Hasard ratio ^a		0,53
95 % KI		(0,40, 0,71)
Median (95 % KI) måneder	NR	36,14 (24,77, NR)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^b	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder ^b	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

^a Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b Basert på Kaplan-Meier-estimer.

Forbedring av RFS var konsistent på tvers av viktige undergrupper, inkludert sykdomsstadium, T-kategori og alder.

Figur 8: Overlevelse uten tilbakefall (CA20976K)



Antall personer med risiko

Nivolumab

526 492 474 456 422 386 291 210 122 74 40 22 13 0

Placebo

264 244 224 208 193 165 120 77 44 25 12 7 4 0

—●— Nivolumab (hendelser: 102/526), median og 95 % KI: NR
 ---○--- Placebo (hendelser: 84/264), median og 95 % KI: 36,14 (24,77, NR)
 Nivolumab vs. placebo – HR (95 % KI): 0,53 (0,40, 0,71)

Basert på data cut-off: 21. februar 2023, minimum oppfølging på 15,6 måneder

Tumordata for PD-L1-ekspresjon var tilgjengelige for 302/790 (38,2 %) randomiserte pasienter (henholdsvis 36,3 % og 42,0 % i nivolumab- og placeboarmene), da PD-L1-ekspresjon ikke var en stratifikasjonsfaktor for randomisering. De eksploratoriske RFS-analysene av PD-L1-ekspresjon viste en HR for nivolumab vs. placebo på 0,43 (95 % KI: 0,22, 0,84) hos pasienter (N = 167) med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %, 0,82 (95 % KI: 0,44, 1,54) hos pasienter (N = 135) med PD-L1-ekspresjon < 1 %, og 0,50 (95 % KI: 0,34, 0,73) hos pasienter (N = 488) med ubestemt/ikke rapportert/ikke evaluerbar PD-L1-ekspresjon.

Randomisert fase 3-studie med nivolumab vs. ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av pasienter med fullstendig resektet melanom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209238). Studien inkluderte voksne pasienter som hadde ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1, med histologisk bekreftet melanom i stadium IIIB/C eller stadium IV American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. utgave, som er fullstendig kirurgisk resektet. I henhold til AJCC 8. utgave tilsvarende dette pasienter med lymfeknuteinvolvering eller metastaser. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres PD-L1-status i tumor. Pasienter med tidligere autoimmun sykdom, og enhver tilstand som krevde systemisk behandling med enten kortikosteroider (≥ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig) eller andre immunsuppressive legemidler, samt pasienter som tidligere hadde fått behandling mot melanom (med unntak av pasienter behandlet med kirurgi, adjuvant radioterapi etter nevrokirurgisk reseksjon av lesjoner i sentralnervesystemet og tidligere adjuvant interferon fullført ≥ 6 måneder før randomisering), tidligere behandling med anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- eller anti-CTLA-4-antistoff (inkludert ipilimumab eller noe annet antistoff eller legemiddel som retter seg spesifikt mot T-celle-kostimulering eller sjekkpunktssignalveier) ble ekskludert fra studien.

Totalt 906 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 453) administrert hver 2. uke eller ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) administrert hver 3. uke for 4 doser, og deretter hver 12. uke fra uke 24 i opptil 1 år. Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjon i tumor ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ ubestemt) og sykdomsstadium i henhold til AJCC-stadiuminndeling. Tumorvurderinger ble utført hver 12. uke de første 2 årene, og deretter hver 6. måned. Det primære endepunktet var overlevelse uten tilbakefall (RFS). RFS vurdert av utprøver var definert som tiden mellom dato for randomisering og dato for det som kom først av første tilbakefall (lokal, regional eller distal metastase), nytt primært melanom eller død av enhver årsak.

Karakteristikk ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 55 år (variasjon: 18-86), 58 % var menn og 95 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus score ved baseline var 0 (90 %) eller 1 (10 %). Hovedandelen av pasientene hadde sykdom i AJCC-stadium III (81 %), 19 % hadde sykdom i stadium IV. 48 % av pasientene hadde makroskopiske lymfeknuter og 32 % hadde tumor med ulcerasjon. 42 % av pasientene var BRAF V600-mutasjonspositive mens 45 % hadde BRAF-villtype. For 13 % var BRAF-status ikke kjent. For PD-L1-ekspresjon i tumor hadde 34 % av pasientene PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$ og 62 % hadde $< 5\%$, som målt med klinisk studie-analyse. Blant pasienter med kvantifiserbar ekspresjon av PD-L1 i tumor var fordelingen av pasientene balansert mellom behandlingsgruppene. PD-L1-ekspresjon i tumor ble målt med PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Ved en primær, forhåndsspesifisert interimanalyse (oppfølging i minimum 18 måneder) ble det vist en statistisk signifikant forbedring i RFS med nivolumab sammenlignet med ipilimumab med HR 0,65 (97,56 % KI: 0,51, 0,83, stratifisert log-rank $p < 0,0001$). Ved en oppdatert, deskriptiv analyse av RFS med oppfølging på minimum 24 måneder, ble forbedring i RFS bekreftet med HR 0,66 (95 % KI: 0,54, 0,81; $p < 0,0001$) og OS var ikke modent. Effekteresultatene med oppfølging minimum 36 måneder (RFS forhåndsspesifisert endelig analyse) og 48 måneder (OS forhåndsspesifisert endelig analyse) er vist i tabell 16 og figur 9 og 10 (hele den randomiserte populasjonen).

Tabell 16: Effekteresultater (CA209238)

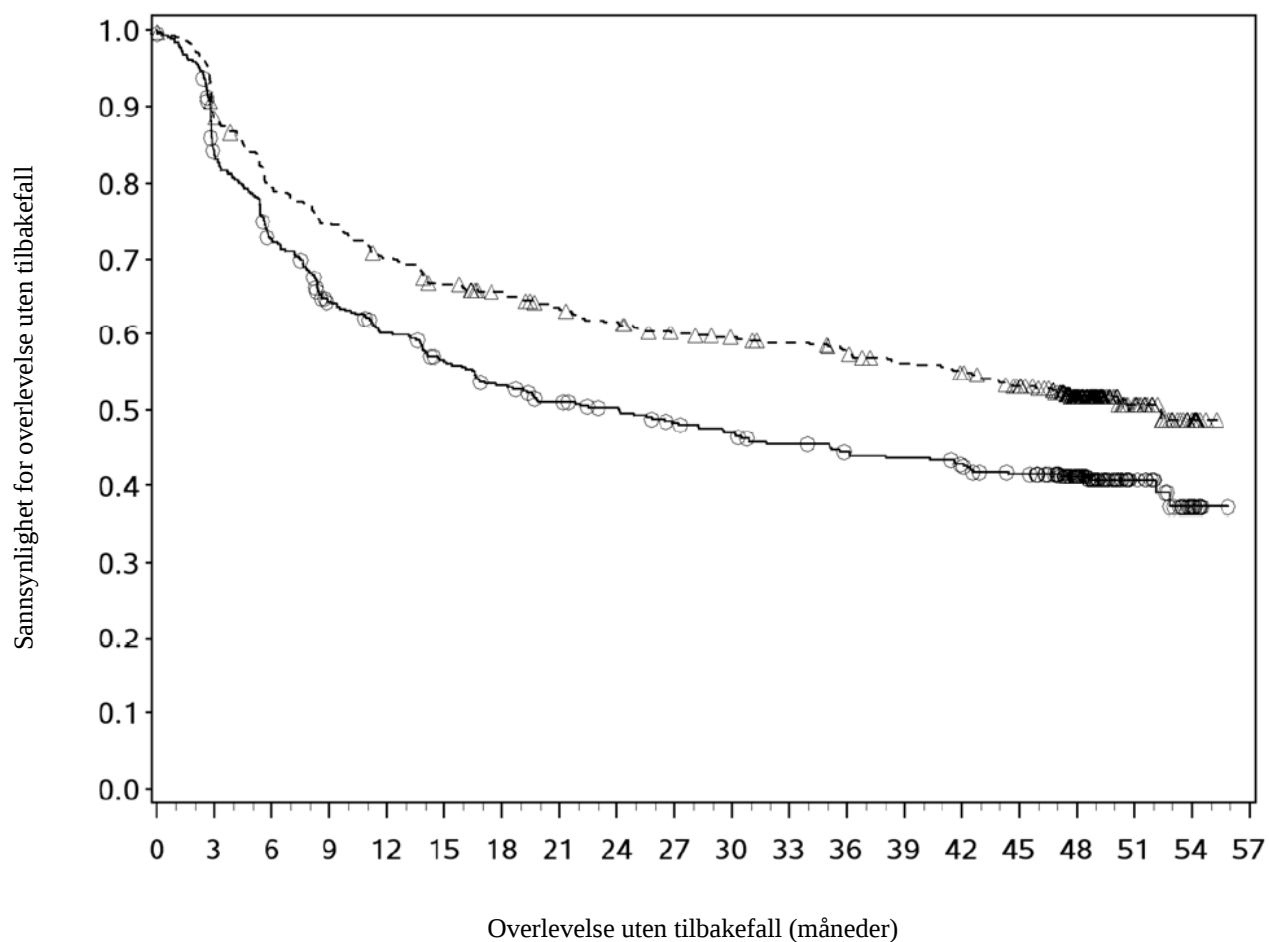
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Forhåndsspesifisert endelig analyse		
Overlevelse uten tilbakefall med oppfølging i minimum 36 måneder		
Hendelser	188 (41,5 %)	239 (52,8 %)
Hasard ratio ^a	0,68	
95 % KI	(0,56, 0,82)	
p-verdi	$p < 0,0001$	
Median (95 % KI) måneder	NR (38,67, NR)	24,87 (16,62, 35,12)
Overlevelse uten tilbakefall med oppfølging i minimum 48 måneder		
Hendelser	212 (46,8 %)	253 (55,8 %)
Hasard ratio ^a	0,71	
95 % KI	(0,60, 0,86)	
Median (95 % KI) måneder	52,37 (42,51, NR)	24,08 (16,56, 35,09)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)
Rate (95 % KI) ved 36 måneder	57,6 (52,8, 62,1)	44,4 (39,6, 49,1)
Rate (95 % KI) ved 48 måneder	51,7 (46,8, 56,3)	41,2 (36,4, 45,9)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Forhåndsspesifisert endelig analyse		
Total overlevelse med oppfølging i minimum 48 måneder		
Hendelser	100 (22,1 %)	111 (24,5 %)
Hasard ratio ^a		0,87
95,03 % KI		(0,66, 1,14)
p-verdi		0,3148
Median (95 % KI) måneder	Ikke oppnådd	Ikke oppnådd
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	96,2 (93,9, 97,6)	95,3 (92,8, 96,9)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder	91,9 (88,9, 94,1)	91,8 (88,8, 94,0)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	88,0 (84,6, 90,7)	87,8 (84,4, 90,6)
Rate (95 % KI) ved 36 måneder	81,7 (77,8, 85,1)	81,6 (77,6, 85,0)
Rate (95 % KI) ved 48 måneder	77,9 (73,7, 81,5)	76,6 (72,2, 80,3)

^a Derivert fra en stratifisert proporsjonal hasardmodell.

Med oppfølging i minimum 36 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring av RFS hos pasienter randomisert til nivolumab-armen, sammenlignet med armen med ipilimumab 10 mg/kg. Forbedring av RFS var konsistent på tvers av undergrupper, inkludert PD-L1-ekspresjon i tumor, BRAF-status og sykdomsstadium. Med oppfølging i minimum 48 måneder, vist i figur 9, fortsatte studien å vise forbedring av RFS i nivolumab-armen, sammenlignet med ipilimumab-armen. Forbedring av RFS ble opprettholdt på tvers av alle undergruppene.

Figur 9: Overlevelse uten tilbakefall (CA209238)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

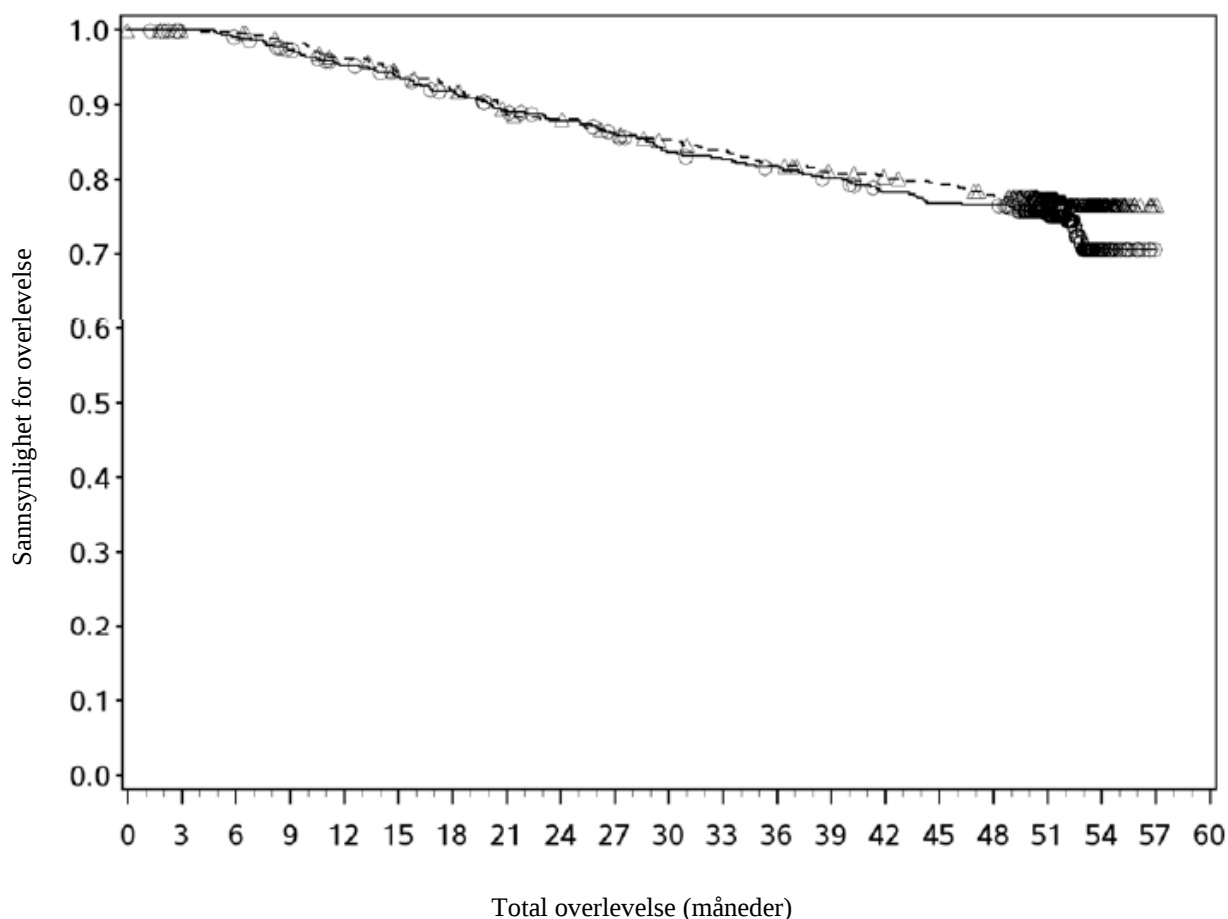
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Figur 10: Total overlevelse (CA209238)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

453 450 447 438 427 416 405 388 383 373 366 359 350 341 337 332 324 237 45 1 0

Ipilimumab

453 447 442 430 416 407 395 382 373 363 350 345 340 333 322 316 315 218 40 0 0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Med en oppfølging på minimum 48 måneder, vist i figur 10, ble median OS ikke oppnådd i noen gruppe (HR = 0,87, 95,03 % KI: 0,66, 1,14; p-verdi: 0,3148). De samlede overlevelsedataene blir påvirket av effektive påfølgende kreftbehandlinger. Påfølgende systemisk behandling ble gitt til 33 % og 42 % av pasientene i henholdsvis nivolumab- og ipilimumab-armene. Påfølgende immunterapi (inkludert anti-PD-1, anti-CTLA-4 eller annen immunterapi) ble gitt til 23 % og 34 % av pasientene i henholdsvis nivolumab- og ipilimumab-armen.

Livskvalitet (QoL) med nivolumab forble stabil og nær baselineverdier under behandlingen, i henhold til undersøkelser med valide og pålitelige skalaer som *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 og EQ-5D utility index og visuell analog skala (VAS).

Ikke-småcellet lungekreft

Neoadjuvant behandling av NSCLC

Randomisert, åpen fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi vs. platinabasert kjemoterapi (CA209816)

Sikkerhet og effekt av nivolumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi i 3 sykluser ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209816). Studien inkluderte pasienter med ECOG-funksjonsstatus 0 eller 1 og med målbar sykdom (iht. RECIST, versjon 1.1), med operable

tumorer og i histologisk bekreftet stadie IB (≥ 4 cm), II eller IIIA (iht. 7. utgave av stadieinndelingskriteriene fra AJCC / Union for International Cancer Control (UICC)).

Følgende utvelgelseskriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall, som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen, og gjenspeiler en pasientpopulasjon med stadie II – IIIA-sykdom i henhold til 7. utgave av stadieinndelingskriteriene fra AJCC/UICC: alle pasienter med en tumorstørrelse ≥ 5 cm; alle pasienter med N1- eller N2-sykdom (uavhengig av primær tumorstørrelse); pasienter med multiple tumorknuter i enten samme lapp eller andre ipsilaterale lapper; pasienter med tumorer som invaderer torakale strukturer (som direkte invaderer visceral pleura, parietal pleura, brystvegg, diafragma, nervus phrenicus, mediastinal pleura, parietal perikard, mediastinum, hjerte, store kar, trakea, nervus laryngeus recurrens, øsofagus, virvellegeme, carina); eller tumorer som involverer hovedbronkien; eller tumorer som er assosiert med atelektase eller obstruktiv pneumonitt som strekker seg til hilusområdet eller involverer hele lungen.

Studien inkluderte ikke pasienter som hadde N2-status med tumorer som også invaderte mediastinum, hjerte, store kar, trakea, nervus laryngeus recurrens, øsofagus, virvellegeme, carina eller med separat(e) tumorknute(r) i en annen ipsilateral lapp.

Pasienter med inoperabel eller metastatisk NSCLC, kjente EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner (testing for EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner var ikke obligatorisk ved studieinkludering), perifer nevropati av grad 2 eller høyere, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert fra studien. Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor (≥ 1 % vs. < 1 % eller ikke-kvantifiserbar), sykdomstadie (IB/II vs. IIIA) og kjønn (mann vs. kvinne). Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved bruk av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Totalt 358 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi (n = 179) eller platinabasert kjemoterapi (n = 179). Pasienter i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen mottok nivolumab 360 mg administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i opptil 3 sykluser. Pasienter i kjemoterapi-armen mottok platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke i opptil 3 sykluser. Platinabasert kjemoterapi besto av utprøverens valg av paklitaksel 175 mg/m² eller 200 mg/m² og karboplatin AUC 5 eller AUC 6 (uavhengig av histologi); pemetreksed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² (ikke-plateepitelhistologi); eller gemcitabin 1000 mg/m² eller 1250 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² (plateepitelhistologi). I kjemoterapi-armen inkluderte to ytterligere behandlingsregimealternativer vinorelbin 25 mg/m² eller 30 mg/m² og cisplatin 75 mg/m²; eller docetaksel 60 mg/m² eller 75 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² (uavhengig av histologi).

Tumurvurderinger ble utført ved baseline, innenfor 14 dager før kirurgi, hver 12. uke etter kirurgi i 2 år, deretter hver 6. måned i 3 år og hvert år i 5 år inntil tilbakefall eller progresjon av sykdom. De primære effektendepunktene var hendelsesfri overlevelse (EFS) basert på BICR-vurdering og patologisk komplett responsrate (pCR) ved blindet uavhengig gjennomgang av patologien (BIPR). OS var et sentralt sekundært effektendepunkt, og eksploratoriske endepunkter inkluderte kirurgisk gjennomførbarhet.

Karakteristika ved baseline hos ITT-populasjonen var generelt balansert på tvers av behandlingsgrupper. Median alder var 65 år (variasjon: 34-84) med 51 % av alle pasienter ≥ 65 år og 7 % av alle pasienter ≥ 75 år; 50 % av alle pasienter var av asiatisk opprinnelse, 47 % var av europeisk opprinnelse, og 71 % var menn. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (67 %) eller 1 (33 %); 50 % av alle pasienter med PD-L1 ≥ 1 % og 43 % med PD-L1 < 1 %, 5 % hadde stadie IB-, 17 % hadde stadie IIA-, 13 % hadde stadie IIB-, og 64 % hadde stadie IIIA-sykdom, 51 % hadde plateepitelhistologi, 49 % hadde ikke-plateepitelhistologi og 89 % var tidligere/nåværende røykere. Definitiv kirurgi ble utført på 83 % av pasientene i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen og på 75 % av pasientene i kjemoterapi-armen. Adjuvant systemisk behandling ble mottatt av 14,8 % av alle pasienter i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen og av 25 % av alle pasienter i kjemoterapi-armen.

I den endelige pCR-analysen og den forhåndsspesifiserte EFS-interimanalysen (oppfølging i minimum 21 måneder), hos alle randomiserte pasienter, ble statistisk signifikant forbedring vist ved pCR og EFS for pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene. pCR-responsraten var 24 % i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen og 2,2 % i kjemoterapi-armen (forskjell i pCR 21,6, 99 % KI: 13,0, 30,3; odds ratio for pCR 13,9, 99 % KI: 3,49, 55,75; stratifisert p-verdi < 0,0001). Median EFS var 31,6 måneder i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen og 20,8 måneder i kjemoterapi-armen (HR = 0,63, 97,38 % KI: 0,43, 0,91; stratifisert log-rank p-verdi 0,0052). Ved en forhåndsspesifisert interimanalyse var HR for OS (minimum oppfølging i 21 måneder) 0,57 (99,67 % KI: 0,30, 1,07) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi.

Ved den endelige OS-analysen med minimum oppfølging i 59,9 måneder var HR for OS 0,72 (95,18 % KI: 0,52, 1,00) med en statistisk signifikant p-verdi på 0,0479 (stratifisert log-rank test) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi.

Eksplorativ undergruppeanalyse av PDL1-ekspresjon i tumor og sykdomsstadie

De viktige effektresultatene for undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % og stadie II-IIIa-sykdom fra en eksplorativ analyse med en oppfølging på minimum 32,9 måneder er oppsummert i tabell 17.

Tabell 17: Effektresultater hos pasienter med PD-L1 i tumor ≥ 1 % og stadie II-IIIa-sykdom* (CA209816)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 81)	kjemoterapi (n = 86)
Hendelsesfri overlevelse etter BICR		
Tilfeller	22 (27,2 %)	39 (45,3 %)
Hasard ratio ^a (95 % KI)		0,49 (0,29, 0,83)
Median (måneder) ^b (95 % KI)	NR (44,42, NR)	26,71 (13,40, NR)
Patologisk komplett respons etter BIPR		
Responser (95 % KI) ^c	26 (32,1 %) (22,2, 43,4)	2 (2,3 %) (0,3, 8,1)
Forskjell i pCR (95 % KI) ^d		29,8 % (19,0, 40,7)

^a Basert på en ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b Kaplan-Meier-estimat.

^c Basert på Clopper og Pearson-metoden.

^d Tosidig 95 % konfidensintervall for uveiet forskjell ble beregnet ved bruk av Newcombe-metoden.

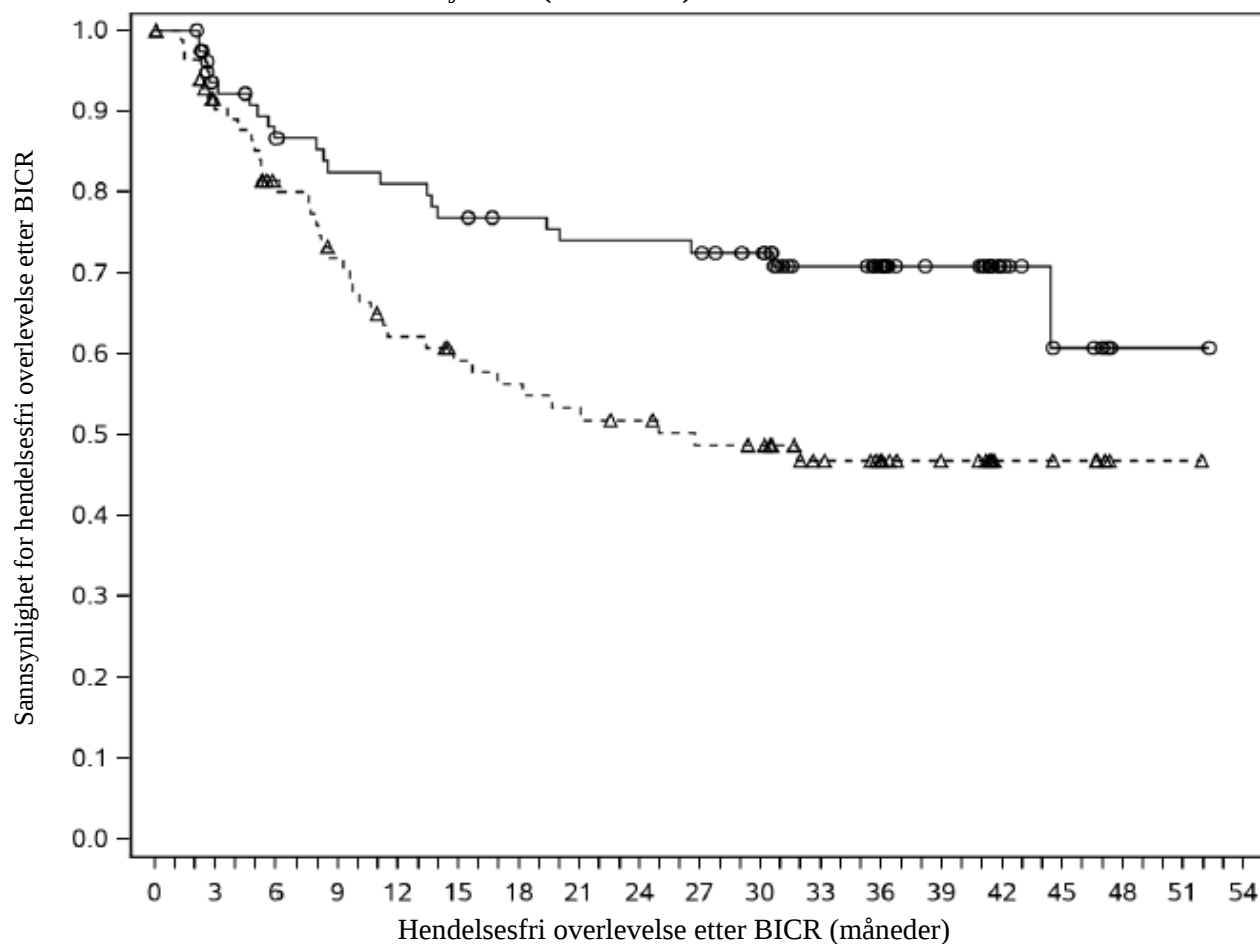
* 7. utgave AJCC/UICC-stadieinndelingskriterier.

Minimum oppfølging for EFS var 32,9 måneder, data cut-off: 06. september 2022

pCR-data cut-off: 28. juli 2020

Kaplan-Meier-kurvene for EFS for undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % og stadie II-IIIa-sykdom, med en oppfølging på minimum 32,9 måneder, vises på figur 11.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurver for EFS hos pasienter med PD-L1 i tumor ≥ 1 % og stadie II-IIIa-sykdom (CA209816)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Kjemoterapi

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

—○— Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 22/81), median og 95 % KI: NR (44,42, NR)

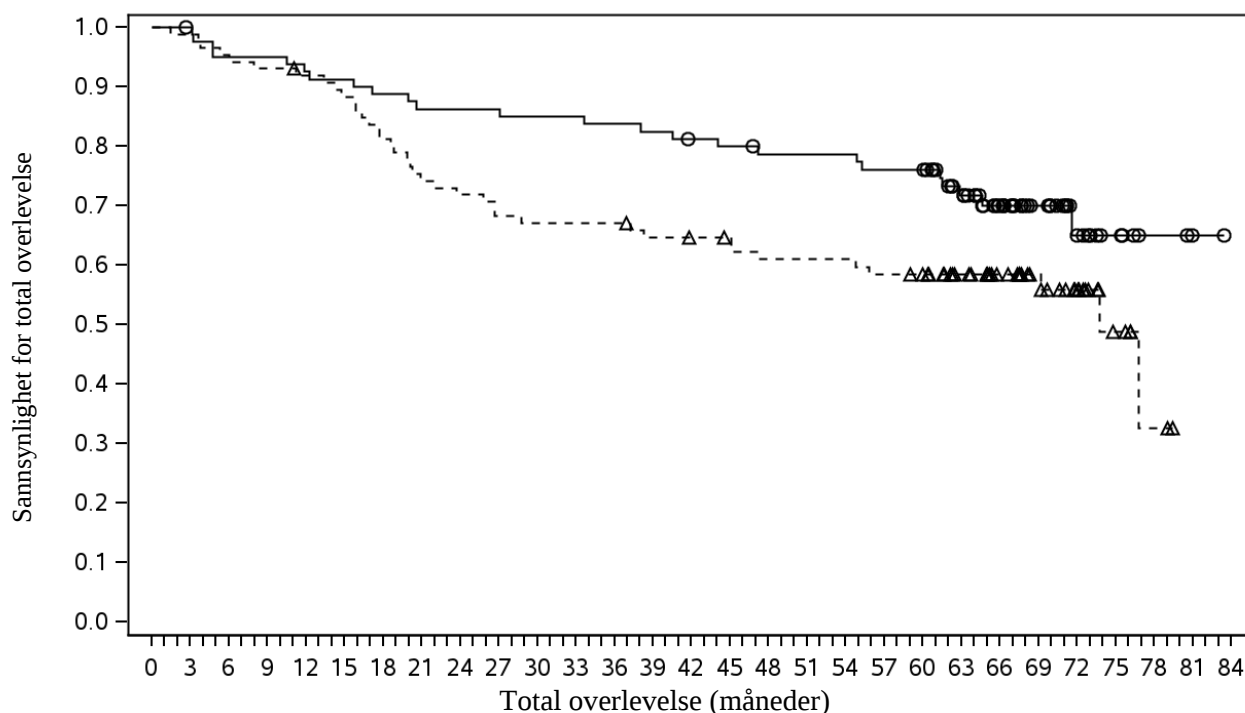
---△--- Kjemoterapi (hendelser: 39/86), median og 95 % KI: 26,71 (13,40, NR)

Basert på data cut-off: 06. september 2022, oppfølging i minimum 32,9 måneder

Da den oppdaterte EFS-analysen forelå, ble det utført en interimanalyse for OS (oppfølging i minimum 32,9 måneder). Eksplorativ, beskrivende HR for OS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % og stadie II-IIIa-sykdom var 0,43 (95 % KI: 0,22, 0,83) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi.

Ved den endelige analysen (minimum oppfølging i 59,9 måneder) var HR for OS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % og stadie II-IIIa-sykdom 0,59 (95 % KI: 0,35, 0,98) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi. De korresponderende Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 12.

Figur 12: Kaplan-Meier-kurver av OS hos pasienter med PD-L1 i tumor $\geq 1\%$ og stadie II-IIIa-sykdom (CA209816)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 68 67 66 64 63 61 61 61 59 59 48 35 23 12 7 3 1 0

Kjemoterapi

86 85 81 80 78 75 69 63 61 58 57 57 57 54 53 52 49 49 49 47 45 38 30 22 15 6 2 0 0

—○— Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 24/81), median og 95 % KI: NR (71,59, NR)

---△--- Kjemoterapi (hendelser: 38/86), median og 95 % KI: 73,72 (47,34, NR)

Basert på data cut-off: 23. januar 2025--, oppfølging i minimum 59,9 måneder

Neoadjuvant og adjuvant behandling av NSCLC

Randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie av neoadjuvant nivolumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi vs. platinabasert kjemoterapi og adjuvant nivolumab som monoterapi vs. placebo (CA20977T)

Sikkerhet og effekt av nivolumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi i 4 sykluser, etterfulgt av nivolumab som monoterapi, ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (CA20977T). Studien inkluderte pasienter med ECOG-funksjonsstatus 0 eller 1 med tumorer som var operable og i mistenkt eller histologisk bekreftet stadium IIA (> 4 cm) til IIIB (T3-T4 N2) NSCLC (i henhold til 8. utgave av *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual*). Pasientene ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor.

Følgende utvelgelseskriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall, som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen, og gjenspeiler en pasientpopulasjon med stadium IIA-IIIB-sykdom i henhold til 8. utgave av stadielinndelingskriteriene fra AJCC/UICC: alle pasienter med en tumorstørrelse > 4 cm; alle pasienter med N1- eller N2-sykdom (uavhengig av primær tumorstørrelse); pasienter med multiple tumorknuter i enten samme lapp eller andre ipsilaterale lapper; pasienter med tumorer som invaderer torakale strukturer (som direkte invaderer visceral pleura, parietal pleura, brystvegg, diafragma, nervus phrenicus, mediastinal pleura, parietal perikard, mediastinum, hjerte, store kar, trakea, nervus laryngeus recurrens, øsofagus, virvellegeme, carina); eller tumorer som involverer hovedbronkien; eller tumorer som er assosiert med atelektase eller obstruktiv pneumonitt som strekker seg til hilusområdet eller involverer hele lungene.

Pasienter med inoperabel eller metastatisk NSCLC, EGFR-mutasjoner eller kjente ALK-translokasjoner (testing for ALK-translokasjoner var ikke obligatorisk ved studiestart),

hjernemetastaser, perifer nevropati av grad 2 eller høyere, interstitiell lungesykdom eller aktiv, ikke-infeksiøs pneumonitt (symptomatisk og/eller behandlingskrevende), aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert fra studien.

Totalt 461 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av nivolumab som monoterapi (n = 229) eller platinabasert kjemoterapi etterfulgt av placebo (n = 232). I den neoadjuvante fasen fikk pasientene enten nivolumab 360 mg administrert intravenøst over 30 minutter og platinabasert dublett kjemoterapi administrert hver tredje uke, eller placebo og platinabasert dublett kjemoterapi administrert hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, i opptil 4 sykluser. Pasientene i begge behandlingsarmene kunne få postoperativ strålebehandling (PORT) som standardbehandling. I den adjuvante fasen fikk pasientene innen 90 dager etter operasjonen enten nivolumab 480 mg administrert intravenøst over 30 minutter hver 4. uke, eller placebo administrert hver 4. uke inntil sykdomsprogresjon, tilbakefall eller uakseptabel toksisitet, i opptil 13 sykluser. Platinabasert kjemoterapi besto av paklitaksel 175 mg/m² eller 200 mg/m² og karboplatin AUC 5 eller AUC 6 (uavhengig av histologi); pemetreksed 500 mg/m², og cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5 eller AUC 6 (ikke-plateepitelhistologi); eller cisplatin 75 mg/m² og docetaksel 75 mg/m² (plateepitelhistologi).

Stratifiseringsfaktorer for randomisering var tumorens PD-L1-ekspresjonsnivå (≥ 1 % versus < 1 % versus ubestemmelig/ikke evaluerbar), sykdomsstadium (stadium II versus stadium III) og tumorhistologi (plateepitelhistologi versus ikke-plateepitelhistologi). PD-L1-ekspresjonsnivået i tumorene ble bestemt ved bruk av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-test. Tumorundersøkelser ble utført ved baseline, innen 14 dager etter siste dose neoadjuvant behandling og før kirurgi, innen 7 dager før oppstart av adjuvant behandling etter kirurgi, hver 12. uke etter første dose adjuvant behandling i 2 år, deretter hver 24. uke i opptil 5 år inntil tilbakefall eller progresjon av sykdommen ble bekreftet med BICR.

Blant de 442 pasientene i CA20977T hadde 256 (58 %) PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % basert på PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-testen. Median alder var 66 år (intervall: 35 til 86) hvorav 55 % av pasientene ≥ 65 år og 7 % av pasientene ≥ 75 år. 69 % var hvite, 28 % var av asiatisk opprinnelse, 2 % var av afrikansk opprinnelse, og 75 % var menn. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (59 %) eller 1 (41 %), 36 % hadde stadium II og 63 % hadde stadium III sykdom, 24 % var N1 og 39 % var N2, 25 % var enkeltstasjon og 14 % var multistasjon, 61 % hadde tumorer med plateepitelhistologi og 39 % hadde tumorer med ikke-plateepitelhistologi, og 91 % var tidligere/nåværende røykere.

Syttiåtte prosent av pasientene i armen med neoadjuvant nivolumab i kombinasjon med platinabasert dublett-kjemoterapi etterfulgt av adjuvant nivolumab-behandling fikk endelig kirurgi, sammenlignet med 77 % av pasientene i armen med neoadjuvant placebo- og platinabasert dublett-kjemoterapi etterfulgt av placebo. Omtrent 5 % av pasientene i hver behandlingsarm fikk PORT.

Det primære effektmålet var hendelsesfri overlevelse (EFS) basert på BICR-vurdering. Ytterligere effektmål inkluderte total overlevelse (OS), patologisk komplett respons (pCR) og større patologisk respons, som ble evaluert ved blindet uavhengig patologigjennomgang (BIPR).

I en forhåndsspesifisert interimanalyse av alle randomiserte pasienter med en median oppfølgingstid på 25,4 måneder (variasjon: 15,7-44,2 måneder), viste studien en statistisk signifikant forbedring av EFS. Median EFS ble ikke nådd (95 % KI: 28,94, NE) i armen med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi/nivolumab og 18,43 måneder (95 % KI: 13,63, 28,06) i armen med placebo med kjemoterapi/placebo (HR = 0,58, 97,36 % KI: 0,42, 0,81; stratifisert log-rank p-verdi 0,00025). I en forhåndsspesifisert interimanalyse av alle randomiserte pasienter med en median oppfølgingstid på 41 måneder (variasjon: 31,3-59,8 måneder), ble median OS ikke nådd i verken armen med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi/nivolumab eller i armen med placebo med kjemoterapi/placebo (HR = 0,85, 97,63 % KI: 0,58, 1,25).

Eksplorativ undergruppeanalyse av PD-L1-ekspresjon i tumor

EFS for undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $\geq 1\%$, med en median oppfølgingstid på 41 måneder (variasjon: 31,3-59,8 måneder), er presentert i tabell 18 og figur 13.

Tabell 18: Effekteresultater hos pasienter med PD-L1 i tumor $\geq 1\%$ (CA20977T)

	nivolumab med kjemoterapi/ nivolumab (n = 128)	placebo med kjemoterapi/ placebo (n = 128)
Hendelsesfri overlevelse (EFS) etter BICR		
Hendelser (%)	47 (37 %)	70 (55 %)
Median (måneder) ^a (95 % KI)	46,55 (35,81, NE)	15,08 (9,33, 31,41)
Hasard ratio ^b (95 % KI)	0,53 (0,36, 0,76)	

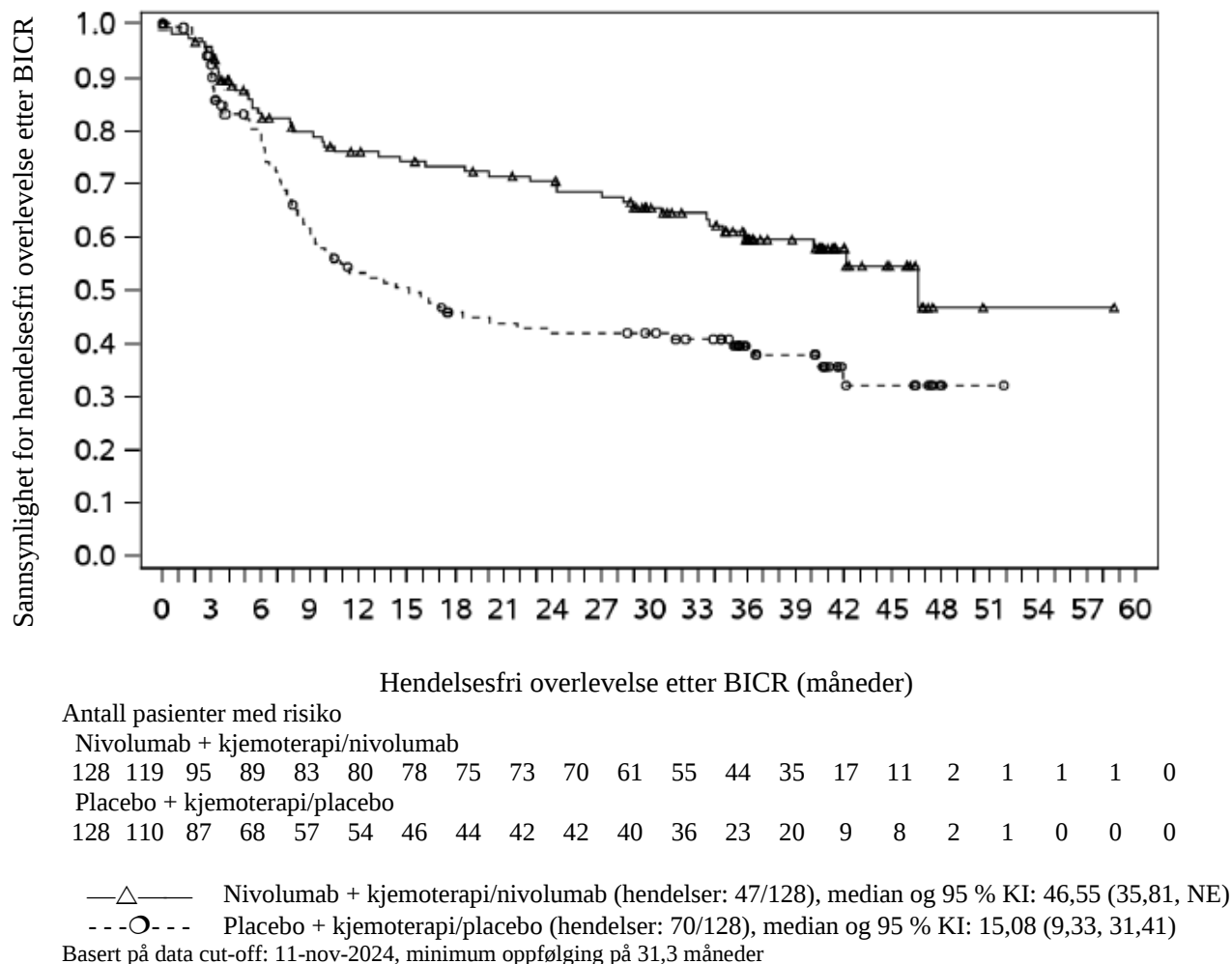
NE = ikke estimerbart

Minimum oppfølging for EFS var 31,3 måneder, data cut-off: 11-nov-2024.

^a Kaplan-Meier-estimat.

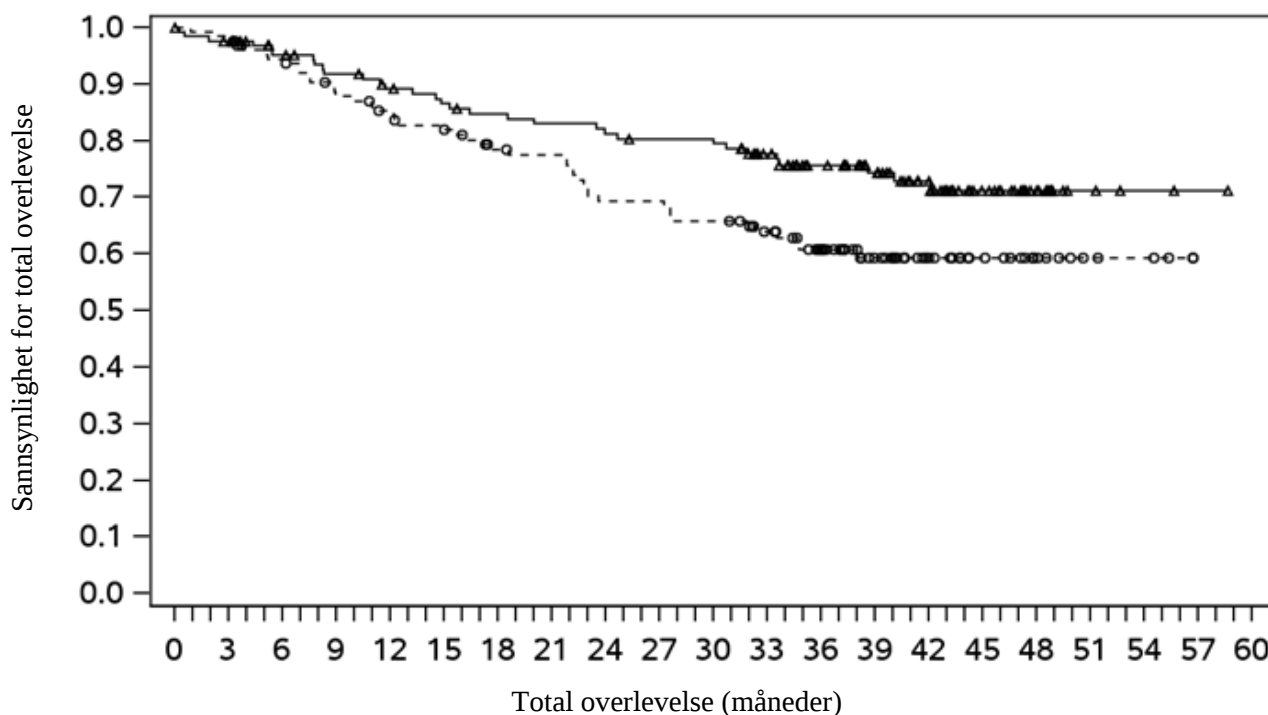
^b Basert på en ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

Figur 13: Kaplan-Meier-kurver for EFS hos pasienter med PD-L1 i tumor $\geq 1\%$ (CA20977T)



Da den oppdaterte EFS-analysen forelå, ble det utført en interimanalyse for OS (oppfølging i minimum 31,3 måneder). Eksplorativ, beskrivende HR for OS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $\geq 1\%$ var 0,61 (95 % KI: 0,39, 0,97) for armen med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi/nivolumab vs. armen med placebo med kjemoterapi/placebo. Kaplan-Meier-kurvene for OS for undergruppen av pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor $\geq 1\%$ er vist i figur 14.

Figur 14: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 i tumor $\geq 1\%$ (CA20977T)



Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi vs. 4 sykluser med platinabasert kjemoterapi (CA2099LA)

Sikkerhet og effekt av 360 mg nivolumab hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA2099LA). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med histologisk bekreftet ikke-plateepitelkarsinom eller plateepitelkarsinom stadie IV eller tilbakevendende NSCLC (i henhold til den 7. International Association for the Study of Lung Cancer-klassifisering), ECOG-funksjonsstatus 0 eller 1, og ingen tidligere kreftbehandling (inkludert EGFR- og ALK-hemmere). Pasientene ble inkludert uavhengig av deres tumor PD-L1-status.

Pasienter med sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner, aktive (ubehandlede) hjernemetastaser, karsinomatøs meningitt, aktiv autoimmun sykdom eller sykdomstilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser ble kvalifisert hvis de nevrologisk gikk tilbake til baseline minst 2 uker før inkluderingen, og enten uten kortikosteroider eller på en stabil eller synkende dose på < 10 mg prednisonequivallenter daglig. Randomiseringen ble stratifisert ved histologi (plateepitelkarsinom vs. ikke-plateepitelkarsinom), PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) og kjønn (menn vs. kvinner).

Totalt 719 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og platinabasert kjemoterapi ($n = 361$) eller platinabasert kjemoterapi ($n = 358$). Pasienter i armen som

fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og platinabasert kjemoterapi fikk 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 6. uke og platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke i 2 sykluser. Pasienter i kjemoterapiarmen fikk platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke i 4 sykluser. Pasienter som ikke hadde plateepitelkarsinom kunne få valgfri pemetreksed som vedlikeholdsbehandling.

Platinabasert kjemoterapi besto av karboplatin (AUC 5 eller 6) og pemetreksed 500 mg/m²; eller cisplatin 75 mg/m² og pemetreksed 500 mg/m² ved NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom; eller karboplatin (AUC 6) og paklitaksel 200 mg/m² ved NSCLC av typen plateepitelkarsinom.

Behandling fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder. Behandlingen kunne fortsette etter sykdomsprogresjon hvis pasienten var klinisk stabil og det ble vurdert av utprøver at behandling ville gi klinisk nytte. Pasienter som fikk seponert kombinasjonsbehandlingen på grunn av bivirkninger tilskrevet ipilimumab, fikk fortsette med nivolumab som monoterapi. Tumorevaluering ble utført hver 6. uke etter første dose av studiebehandlingen i de første 12 månedene, deretter hver 12. uke inntil sykdomsprogresjon eller seponering av studiebehandlingen.

Baseline-karakteristikker for CA2099LA var jevnt fordelt på tvers av alle behandlingsgruppene. Median alder var 65 år (variasjon: 26-86), med 51 % ≥ 65 år og 10 % ≥ 75 år. De fleste av pasientene var hvite (89 %) og menn (70 %). Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (31 %) eller 1 (68 %), 57 % av pasientene med PD-L1 ≥ 1 % og 37 % med PD-L1 < 1%, 31 % hadde histologi av typen plateepitelkarsinom og 69 % av typen ikke-plateepitelkarsinom, 17 % hadde hjernemetastaser og 86 % var tidligere/nåværende røykere. Ingen av pasientene hadde tidligere fått immunterapi.

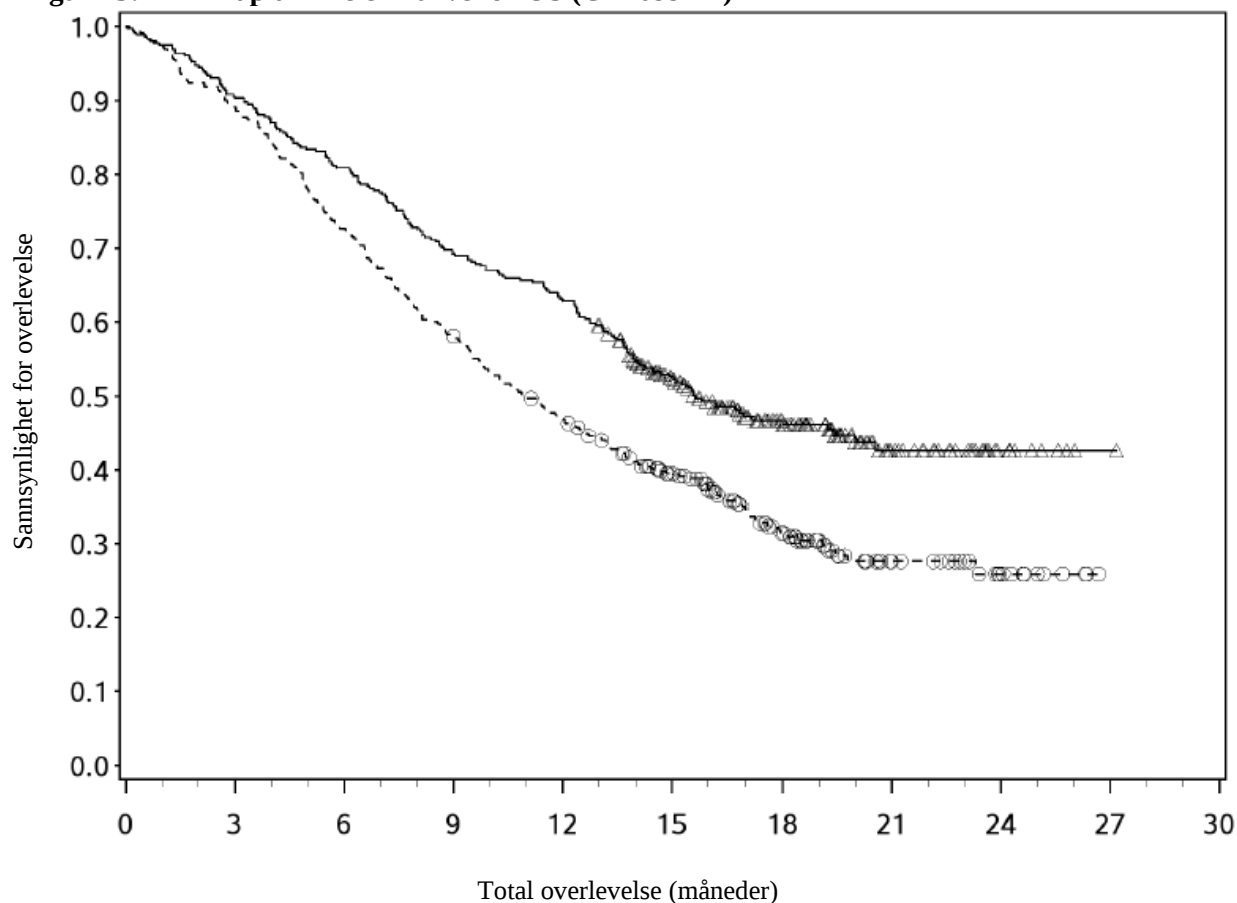
Det primære effektendepunktet for CA2099LA var OS. Ytterligere effektendepunkter var PFS, ORR og varighet av respons, evaluert ved BICR.

Studien viser en statistisk signifikant nytteeffekt på OS, PFS og ORR for pasienter som ble randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og platinabasert kjemoterapi sammenlignet med platinabasert kjemoterapi alene i den forhåndsspesifiserte interimanalysen der 351 hendelser ble observert (87 % av det planlagte antallet hendelser for den endelige analysen). Oppfølging for OS var på minimum 8,1 måneder.

Effektresultatene er vist i figur 15 (oppdatert OS-analyse med en oppfølging på minimum 12,7 måneder) og tabell 19 (primæranalyse med en oppfølging på minimum 8,1 måneder).

En oppdatert effektanalyse ble utført da alle pasientene hadde hatt en oppfølging på minimum 12,7 måneder (se figur 15). Ved tidspunktet for analysen var hasard ratio for OS 0,66 (95 % KI: 0,55, 0,80) og hasard ratio for PFS var 0,68 (95 % KI: 0,57, 0,82).

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for OS (CA2099LA)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Kjemoterapi

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi (hendelser: 190/361), median og 95 % KI: 15,64 (13,93, 19,98)

---○--- Kjemoterapi (hendelser: 242/358), median og 95 % KI: 10,91 (9,46, 12,55)

Tabell 19: Effekresultater (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi (n = 361)	kjemoterapi (n = 358)
Total overlevelse		
Hendelser	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Hasard ratio (96,71 % KI) ^a	0,69 (0,55, 0,87)	
Stratifisert log-rank p-verdi ^b	0,0006	
Median (måneder)	14,1	10,7
(95 % KI)	(13,24, 16,16)	(9,46, 12,45)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)

	nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi (n = 361)	kjemoterapi (n = 358)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Hasard ratio (97,48 % KI) ^a		0,70 (0,57, 0,86)
Stratifisert log-rank p-verdi ^c		0,0001
Median (måneder) ^d (95 % KI)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
Samlet responsrate^e		
(95 % KI)	136 (37,7 %) (32,7, 42,9)	90 (25,1 %) (20,7, 30,0)
Stratifisert CMH-test p-verdi ^f		0,0003
Fullstendig respons (CR)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Delvis respons (PR)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
Varighet av respons		
Median (måneder) (95 % KI) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% med varighet ≥ 6 måneder ^g	74	41

^a Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b p-verdi er sammenlignet med den allokerte alfa på 0,0329 for denne interimanalysen.

^c p-verdi er sammenlignet med den allokerte alfa på 0,0252 for denne interimanalysen.

^d Kaplan-Meier-estimat.

^e Andel med fullstendig eller delvis respons; KI basert på Clopper og Pearson-metoden.

^f p-verdi er sammenlignet med den allokerte alfa på 0,025 for denne interimanalysen.

^g Basert på Kaplan-Meier-estimer på varighet av respons.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Påfølgende systemisk behandling ble gitt til 28,8 % og 41,1 % av pasientene i henholdsvis kombinasjonsarmen og kjemoterapiarmen. Påfølgende immunterapi (inkludert anti-PD-1, anti-PD-L1 og anti-CTLA-4) ble gitt til 3,9 % og 27,9 % av pasientene i henholdsvis kombinasjonsarmen og kjemoterapiarmen.

I studien CA2099LA viste en deskriptiv undergruppeanalyse vedrørende kjemoterapi nytteeffekt av behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi på OS hos pasienter med histologi av typen plateepitelkarsinom (HR [95 % KI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) og hos pasienter med histologi av typen ikke-plateepitelkarsinom (HR [95 % KI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

Tabell 20 oppsummerer effektresultatene for OS, PFS og ORR ved PD-L1-ekspresjon i tumor i forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser.

Tabell 20: Effekteresultater ved PD-L1-ekspressjon i tumor (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi	kjemo- terapi	nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi	kjemo- terapi	nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi	kjemo- terapi	nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi	kjemo- terapi
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)		PD-L1 ≥ 1 % til 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)	
OS Hasard ratio (95 % KI)^a	0,65 (0,46, 0,92)		0,67 (0,51, 0,89)		0,69 (0,48, 0,98)		0,64 (0,41, 1,02)	
PFS Hasard ratio (95 % KI)^a	0,77 (0,57, 1,03)		0,67 (0,53, 0,85)		0,71 (0,52, 0,97)		0,59 (0,40, 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Hasard ratio basert på ikke-stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

Totalt 70 pasienter med NSCLC i alderen ≥ 75 år ble inkludert i studien CA2099LA (37 pasienter i armen som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi og 33 pasienter i armen som fikk kjemoterapi). Innen denne undergruppen i studien ble en HR på 1,36 (95 % KI: 0,74, 2,52) for OS og en HR på 1,12 (95 % KI: 0,64, 1,96) for PFS observert for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi vs. kjemoterapi. ORR var 27,0 % i armen som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi og 15,2 % i armen som fikk kjemoterapi. Behandlingen med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi ble seponert hos 43 % av pasientene i alderen ≥ 75 år. Effekt- og sikkerhetsdata for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi er begrenset for denne pasientpopulasjonen.

I en undergruppeanalyse ble det sett en redusert nytteeffekt på overlevelse for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi hos pasienter som aldri hadde vært røykere. På grunn av det lave antallet pasienter kan det imidlertid ikke trekkes noen endelige konklusjoner fra disse dataene.

Behandling av NSCLC etter tidligere kjemoterapi

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom

Randomisert fase 3-studie versus docetaxel (CA209017)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209017). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde fått sykdomsprogresjon i løpet av eller etter tidligere platinabasert dublett kjemoterapiregime og en ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres tumor PD-L1 status i tumor. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom eller aktive hjernemetastaser ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser kunne inkluderes dersom de nevrologisk var tilbake til baseline minst 2 uker før inklusjon, og dersom de enten ikke brukte kortikosteroider eller fikk en stabil eller synkende dose < 10 mg prednisonkvivalenter daglig.

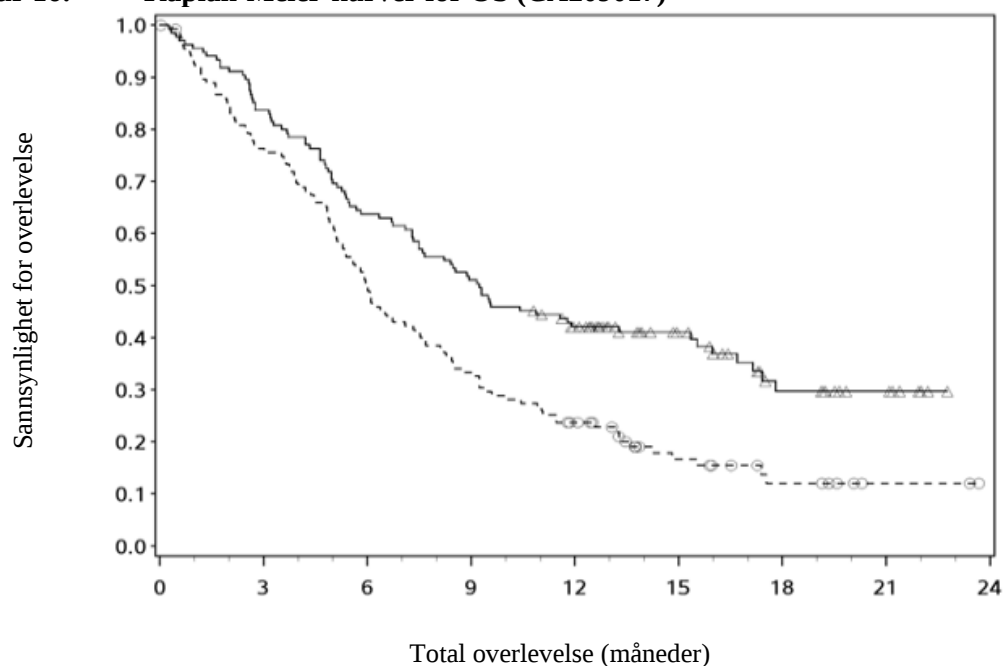
Totalt 272 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 135) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke eller docetaxel (n = 137) 75 mg/m² hver tredje uke. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. Tumorevaluering i henhold til RECIST versjon 1.1 ble gjennomført 9 uker etter randomisering og fortsatte deretter hver 6. uke. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverevaluert ORR og PFS. I tillegg ble symptombedring og

generell helsestatus evaluert ved hjelp av henholdsvis Lung cancer symptom score (LCSS) average burden index og EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS).

Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 63 år (variasjon: 39-85), med 44 % ≥ 65 år og 11 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (93 %) og menn (76 %). Trettien prosent (31 %) hadde progressiv sykdom rapportert som beste respons på det siste foregående behandlingsregimet, og 45 % fikk nivolumab innen 3 måneder etter å ha fullført det siste foregående behandlingsregimet. ECOG-funksjonsstatus score var 0 (24 %) eller 1 (76 %) ved baseline.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 16.

Figur 16: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209017)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab 3 mg/kg	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 86/135), median og 95 % KI: 9,23 (7,33, 13,27).

---○--- Docetaxel (hendelser: 113/137), median og 95 % KI: 6,01 (5,13, 7,33)

Den observerte nytteeffekten på OS var konsistent på tvers av undergrupper av pasienter. Økt overlevelse ble observert uavhengig av om pasientene hadde tumorer som var betegnet som PD-L1-negative eller PD-L1-positive (membranekspresjon cut-off på 1 %, 5 % eller 10 % i tumorceller). Betydningen av denne biomarkøren (PD-L1-ekspresjon i tumor) er imidlertid ikke fullstendig klarlagt. Med minimum 62,6 måneders oppfølging, forble nytteeffekten på OS konsistent på tvers av undergrupper.

CA209017-studien inkluderte et begrenset antall pasienter ≥ 75 år (11 i nivolumab-gruppen og 18 i docetaxel-gruppen). Nivolumab viste lavere numerisk effekt på OS (HR 1,85; 95 % KI: 0,76, 4,51), PFS (HR = 1,76; 95 % KI: 0,77, 4,05) og ORR (9,1 % vs. 16,7 %). På grunn av lite utvalg kan ingen bestemte konklusjoner trekkes fra disse dataene.

Effektresultater er vist i tabell 21.

Tabell 21: Effekresultater (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Primæranalyse		
Oppfølging: minimum 10,6 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	86 (63,7 %)	113 (82,5 %)
Hasard ratio		0,59
96,85 % KI		(0,43, 0,81)
p-verdi		0,0002
Median (95 % KI) måneder	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)	27 (20,0 %) (13,6, 27,7)	12 (8,8 %) (4,6, 14,8)
Odds ratio (95 % KI)		2,64 (1,27, 5,49)
p-verdi		0,0083
Fullstendig respons (CR)	1 (0,7 %)	0
Delvis respons (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabil sykdom (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	Ikke oppnådd (2,9–20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,2 (1,6–11,8)	2,1 (1,8–9,5)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	105 (77,8 %)	122 (89,1 %)
Hasard ratio		0,62
95 % KI		(0,47, 0,81)
p-verdi		< 0,0004
Median (95 % KI) (måneder)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)
Oppdatert analyse		
Oppfølging: minimum 24,2 måneder		
Total overlevelse^a		
Hendelser	110 (81,4 %)	128 (93,4 %)
Hasard ratio		0,62
95 % KI		(0,47, 0,80)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)	20,0 % (13,6, 27,7)	8,8 % (4,6, 14,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	25,2 (2,9–30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	15,6 (9,7, 22,7)	Samtlige pasienter hadde enten fått progresjon, blitt korrigert eller kunne ikke følges opp («lost to follow-up»)
Oppdatert analyse Oppfølging: minimum 62,6 måneder		
Total overlevelse^a		
Hendelser	118 (87,4 %)	133 (97,1 %)
Hasard ratio		0,62
95 % KI		(0,48, 0,79)
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	12,3 (7,4, 18,5)	3,6 (1,4, 7,8)
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)	20,0 % (13,6, 27,7)	8,8 % (4,6, 14,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	25,2 (2,9, 70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ , 18,0 ⁺)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	9,4 (4,8, 15,8)	Samtlige pasienter hadde enten fått progresjon, blitt korrigert eller kunne ikke følges opp («lost to follow-up»)

^a 6 pasienter (4 %) randomisert til docetaxel gikk over til nivolumab på ulike tidspunkt under behandling.
 “+” Betegner en korrigert observasjon.

Raten for sykdomsrelatert symptombedring, målt ved LCSS, var lignende mellom nivolumab-gruppen (18,5 %) og docetaxel-gruppen (21,2 %). Gjennomsnittlig EQ-VAS økte over tid i begge behandlingsgruppene, noe som indikerer bedre generell helsestatus for pasientene som ble værende på behandling.

Enkeltarmet fase 2-studie (CA209063)

CA209063-studien var en enkeltarmet, åpen studie utført med 117 pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLS) av typen plateepitelkarsinom, etter to eller flere linjer med behandling. Ellers ble det brukt lignende inklusjonskriterier som i CA209017-studien. Nivolumab 3 mg/kg viste en ORR på 14,5 % (95 % KI: 8,7-22,2), en median OS på 8,21 måneder (95 % KI: 6,05-10,9 måneder) og en median PFS på 1,87 måneder (95 % KI 1,77-3,15 måneder). Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble målt ved RECIST versjon 1.1. Den estimerte overlevelsesraten etter 1 år var 41 %.

Enkeltarmet fase 2-studie (CA209171)

Studie CA209172 var en enkeltarmet, åpen studie med nivolumab som monoterapi hos pasienter med tidligere behandlet avansert eller metastatisk NSCLC av typen plateepitelkarsinom. Sikkerhet var det primære endepunktet, og effekt var et sekundært endepunkt. Av de 811 pasientene som ble behandlet hadde 103 (13 %) en ECOG-funksjonsstatus på 2, 686 (85 %) var < 75 år og 125 (15 %) var ≥ 75 år. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert hos noen av pasientene som ble behandlet, og den samlede sikkerhetsprofilen til nivolumab var lignende på tvers av undergruppene. Effekteresultater basert på ORR vurdert av utprøver er presentert i tabell 22.

Tabell 22: ORR basert på pasienter evaluerbare for respons, totalt og etter undergruppe (CA209171)

Resultat	Totalt	ECOG PS 2	< 75 år	≥ 75 år
N respondere/ N evaluerbare ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95 % KI ^b	(7,7, 12,3)	(0,0, 8,4)	(7,4, 12,4)	(5,5, 18,3)

^a inkluderer bekreftede og ubekreftede responser, scanning var obligatorisk bare ved uke 8/9 og uke 52.

^b CR+PR, konfidensintervall basert på Clopper-Pearson-metoden

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom

Randomisert fase 3-studie vs. docetaxel (CA209057)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209057). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde fått sykdomsprogresjon i løpet av eller etter et tidligere platinabasert dublett kjemoterapieregime som kan ha inkludert vedlikeholdsbehandling, og som hadde en ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. En ekstra behandlingslinje med TKI var tillatt for pasienter med kjent EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom eller aktive hjernemetastaser ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser kunne inkluderes dersom de nevrologisk var tilbake ved baseline minst 2 uker før inklusjon, og dersom de enten ikke brukte kortikosteroider eller fikk en stabil eller avtagende dose på < 10 mg prednisonequivallenter daglig.

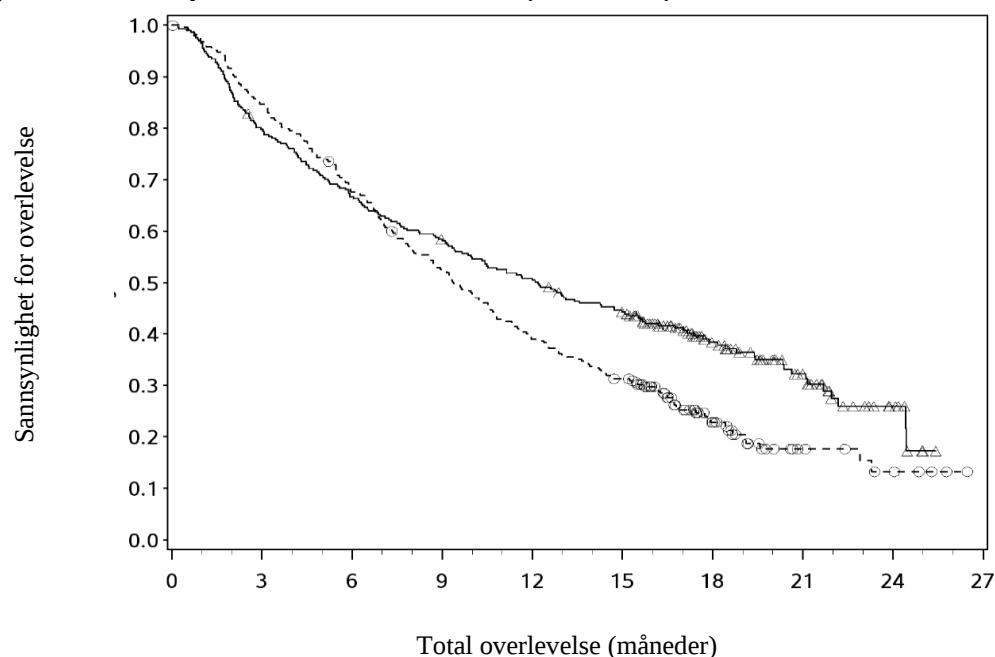
Totalt 582 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke (n = 292) eller docetaxel 75 mg/m² hver tredje uke (n = 290). Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. Tumorevaluering ble utført i henhold til RECIST versjon 1.1. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverevaluert ORR og PFS. Ytterligere prespesifiserte undergruppeanalyser ble utført for å evaluere effekt på PD-L1-ekspresjon i tumor ved forhåndsdefinerte nivåer på 1 %, 5 % og 10 %. Evaluering i henhold til diskrete PD-L1-ekspresjonsintervaller var ikke inkludert i de prespesifiserte analysene på grunn av et lite utvalg i intervallene.

Prestudie tumorvevsprøver ble systematisk innsamlet før randomisering for å kunne utføre forhåndsplanlagte analyser av effekt i henhold til PD-L1-ekspresjon i tumor. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved hjelp av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Median alder var 62 år (variasjon: 21 til 85) med 34 % ≥ 65 år og 7 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (92 %) og menn (55 %). ECOG-funksjonsstatus var 0 (31 %) eller 1 (69 %) ved baseline. Syttini prosent (79 %) av pasientene var tidligere/nåværende røykere.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 17.

Figur 17: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209057)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab 3 mg/kg

292 232 194 169 146 123 62 32 9 0

Docetaxel

290 244 194 150 111 88 34 10 5 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 190/292), median og 95 % KI: 12,19 (9,66, 14,98)

---○--- Docetaxel (hendelser: 223/290), median og 95 % KI: 9,36 (8,05, 10,68)

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med docetaxel i den forhåndsdefinerte interimanalysen når 413 hendelser ble observert (93 % av det planlagte antallet hendelser for sluttanalyse). Effekteresultater er vist i tabell 23.

Tabell 23: Effekteresultater (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Forhåndsdefinert interimanalyse		
Oppfølging: minimum 13,2 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Hasard ratio ^a		0,73
(95,92 % KI)		(0,59, 0,89)
p-verdi ^b		0,0015
Median (95 % KI) måneder	12,19 (9,66, 14,98)	9,36 (8,05, 10,68)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Bekreftet objektiv respons	56 (19,2 %)	36 (12,4 %)
(95 % KI)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Odds ratio (95 % KI)	1,68 (1,07, 2,64)	
p-verdi	0,0246	
Fullstendig respons (CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Delvis respons (PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabil sykdom (SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Hasard ratio	0,92	
95 % KI	(0,77, 1,11)	
p-verdi	0,3932	
Median (95 % KI) (måneder)	2,33 (2,17, 3,32)	4,21 (3,45, 4,86)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	18,5 (14,1, 23,4)	8,1 (5,1, 12,0)
Oppdatert analyse		
Oppfølging: minimum 24,2 måneder		
Total overlevelse^c		
Hendelser	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Hasard ratio ^a	0,75	
(95 % KI)	(0,63, 0,91)	
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
Bekreftet objektiv respons	19,2 %	12,4 %
(95 % KI)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)

	nivolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Oppdatert analyse		
Oppfølging: minimum 62,7 måneder		
Total overlevelse^d		
Hendelser	250 (85,6 %)	279 (96,2)
Hasard ratio ^a (95 % KI)		0,70 (0,58, 0,83)
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)	19,5 % (15,1, 24,5)	12,4 % (8,8, 16,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	17,2 (1,8, 70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ , 33,4)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	7,5 (4,5, 11,4)	Samtlige pasienter hadde enten fått progresjon, blitt korrigert eller kunne ikke følges opp («lost to follow-up»)

^a Avledet fra en stratifisert proporsjonal hasardmodell.

^b P-verdi er avledet fra en log-rank test stratifisert etter tidligere vedlikeholdsbehandling og behandlingslinje. Det tilsvarende signifikansnivået for effektgrensen til O'Brien-Flemings multipl testprosedyre er 0,0408.

^c 16 pasienter (6 %) randomisert til docetaksel gikk over til nivolumab på ulike tidspunkt under behandling.

^d 17 pasienter (6 %) randomisert til docetaksel gikk over til nivolumab på ulike tidspunkt under behandling.

⁺ Betegner en korrigert observasjon.

Kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor ble målt hos 79 % av pasientene i nivolumab-gruppen og hos 77 % av pasientene i docetaksel-gruppen. PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor var jevnt fordelt mellom de to behandlingsgruppene (nivolumab vs. docetaksel) ved hvert av de forhåndsdefinerte PD-L1-ekspresjonsnivåene i tumor på ≥ 1 % (53 % vs. 55 %), ≥ 5 % (41 % vs. 38 %) eller ≥ 10 % (37 % vs. 35 %).

Pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ved alle forhåndsdefinerte ekspresjonsnivåer i nivolumab-gruppen viste større sannsynlighet for bedre overlevelse sammenlignet med docetaksel, mens overlevelsen var tilsvarende docetaksel hos pasienter med liten eller ingen PD-L1-ekspresjon i tumor. Med hensyn til ORR ble økende PD-L1-ekspresjon forbundet med høyere ORR. Sammenlignet med den totale populasjonen var median varighet av respons økt for nivolumab vs. docetaksel for pasienter uten PD-L1-ekspresjon (18,3 måneder vs. 5,6 måneder) og for pasienter med PD-L1-ekspresjon (16,0 måneder vs. 5,6 måneder).

Tabell 24 oppsummerer resultater for ORR og OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor.

Tabell 24: ORR og OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor (CA209057)

PD-L1-ekspresjon	nivolumab	docetaxel	
ORR etter PD-L1-ekspresjon i tumor			
Oppfølging: minimum 13,2 måneder			
			Odds ratio (95 % KI)
< 1 %	10/108 (9,3 %) 95 % KI: 4,5, 16,4	15/101 (14,9 %) 95 % KI: 8,6, 23,3	0,59 (0,22, 1,48)
≥ 1 %	38/123 (30,9 %) 95 % KI: 22,9, 39,9	15/123 (12,2 %) 95 % KI: 7,0, 19,3	3,22 (1,60, 6,71)
≥ 1 % til < 10 % ^a	6/37 (16,2 %) 95 % KI: 6,2, 32,0	5/44 (11,4 %) 95 % KI: 3,8, 24,6	1,51 (0,35, 6,85)
≥ 10 % til < 50 % ^a	5/20 (25,0 %) 95 % KI: 8,7, 49,1	7/33 (21,2 %) 95 % KI: 9,0, 38,9	1,24 (0,26, 5,48)
≥ 50 % ^a	27/66 (40,9 %) 95 % KI: 29,0, 53,7	3/46 (6,5 %) 95 % KI: 1,4, 17,9	9,92 (2,68, 54,09)
OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor			
Oppfølging: minimum 13,2 måneder			
	Antall hendelser (antall pasienter)		Ustratifisert hasard ratio (95 % KI)
< 1 %	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
≥ 1 %	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
≥ 1 % til < 10 % ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
≥ 10 % til < 50 % ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥ 50 % ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
Oppdatert analyse			
Oppfølging: minimum 24,2 måneder			
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67, 1,22)
≥ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47, 0,83)
Oppdatert analyse			
Oppfølging: minimum 62,7 måneder			
< 1 %	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66, 1,16)
≥ 1 %	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42, 0,73)

^a Post-hoc analyser: resultatene bør tolkes med forsiktighet siden utvalget i undergruppene er lite, og ved analysetidspunktet var PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analysen ikke analytisk validert for ekspresjonsnivåene på 10 % og 50 %.

En høyere andel av pasientene i nivolumab-armen (59/292, 20,2 %) døde i løpet av de første 3 månedene sammenlignet med docetaxel-armen (44/290, 15,2 %). Resultater fra en post-hoc eksplorativ multivariatanalyse indikerte at nivolumab-behandlede pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom, kombinert med lavere (f.eks. < 50 %) eller ingen PD-L1-ekspresjon i tumor, kan ha høyere risiko for å dø i løpet av de 3 første månedene.

I undergruppeanalyser ble det ikke vist økt overlevelse sammenlignet med docetaxel for pasienter som aldri hadde røkt eller som hadde tumorer med EGFR-aktiverende mutasjoner. På grunn av det begrensede antallet pasienter kan det imidlertid ikke trekkes noen bestemte konklusjoner fra disse dataene.

Malignt pleuralt mesoteliom

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. kjemoterapi (CA209743)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg annenhver uke i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uke ble evaluert i en åpen, randomisert fase 3-studie (CA209743). Studien inkluderte pasienter (18 år og eldre) som hadde histologisk bekreftet og tidligere ubehandlet malignt pleuralt mesoteliom

med histologi av typen epiteloid eller ikke-epiteloid, ECOG funksjonsstatus 0 eller 1 og ingen palliativ stråleterapi innen 14 dager fra første studiebehandling. Pasientene ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor.

Pasienter med primitivt peritonealt, perikardialt, testikulært eller tunica vaginalis-mesoteliom, interstitiell lungesykdom, aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon og hjernemetastase (med mindre kirurgisk resektert eller behandlet med stereotaktisk stråleterapi og ingen utvikling de siste 3 månedene før inklusjon i studien) ble ekskludert fra studien. Randomisering ble stratifisert etter histologi (epiteloid vs. sarkomatoid eller blandete histologiske subtyper) og kjønn (mann vs. kvinne).

Totalt 605 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (n = 303) eller kjemoterapi (n = 302). Pasientene i armen med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab fikk 3 mg/kg nivolumab over 30 minutter ved intravenøs infusjon hver 2. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab over 30 minutter ved intravenøs infusjon hver 6. uke i opptil 2 år. Pasientene i kjemoterapiarmen fikk kjemoterapi i opptil 6 sykluser (hver syklus varte 21 dager). Kjemoterapi bestod av cisplatin 75 mg/m² og pemetreksed 500 mg/m² eller karboplatin 5 AUC og pemetreksed 500 mg/m².

Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller opptil 24 måneder. Behandlingen kunne fortsette til tross for sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og det ble vurdert av utprøver at behandlingen ga klinisk nytte. Pasientene som seponerte kombinasjonsbehandlingen på grunn av bivirkninger relatert til ipilimumab fikk lov til å fortsette med nivolumab som monoterapi. Tumorvurdering ble utført hver 6. uke etter første dose av studiebehandlingen de første 12 månedene, og deretter hver 12. uke inntil sykdomsprogresjon eller seponering av studiebehandlingen.

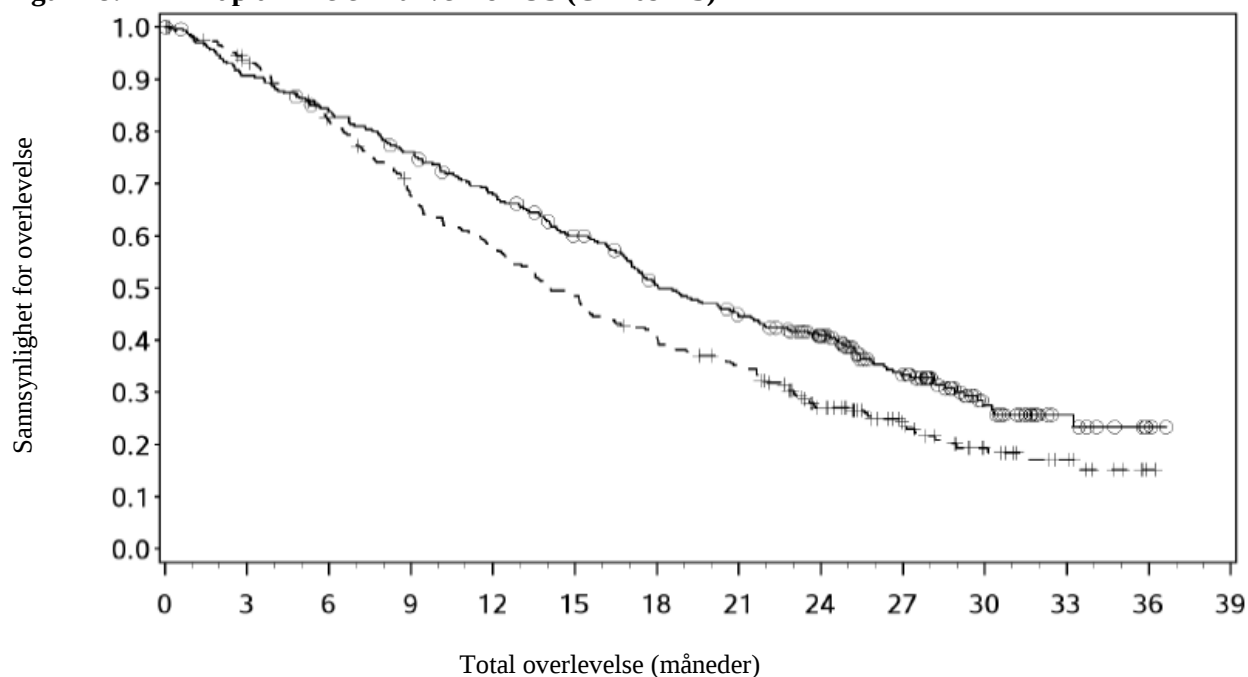
Baseline-karakteristikker i CA209743-studien var generelt balanserte på tvers av alle behandlingsgrupper. Median alder var 69 år (variasjon: 25-89) med 72 % ≥ 65 år og 26 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (85 %) og menn (77 %). Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (40 %) eller 1 (60 %). 80 % av pasientene med PD-L1 ≥ 1 % og 20 % med PD-L1 < 1 %. 75 % hadde epiteloid og 25 % hadde ikke-epiteloid histologi.

Det primære effektendepunktet i CA209743 var OS. Viktige sekundære effektendepunkter var PFS, ORR og varighet av respons, som ble vurdert ved Blinded Independent Central Review (BICR) ved å bruke modifiserte RECIST-kriterier for pleuralt mesoteliom. Deskriptive analyser for disse sekundære endepunktene er presentert i tabell 25.

Studien demonstrerte en statistisk signifikant bedring i OS for pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab sammenlignet med kjemoterapi i de forhåndsdefinerte interimanalysene etter at 419 hendelser var observert (89 % av planlagt antall hendelser for endelig analyse). Oppfølging av OS var på minimum 22 måneder.

Effektresultatene er vist i figur 18 og tabell 25.

Figur 18: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209743)



Tabell 25: Effekteresultater (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kjemoterapi (n = 302)
Total overlevelse		
Hendelser	200 (66 %)	219 (73 %)
Hasard ratio (96,6 % KI) ^a	0,74 (0,60, 0,91)	
Stratifisert log-rank p-verdi ^b	0,002	
Median (måneder) ^c (95 % KI)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder ^c	41 % (35,1, 46,5)	27 % (21,9, 32,4)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	218 (72 %)	209 (69 %)
Hasard ratio (95 % KI) ^a	1,0 (0,82, 1,21)	
Median (måneder) ^c (95 % KI)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kjemoterapi (n = 302)
Samlet responsrate	40 %	43 %
(95 % KI)	(34,1, 45,4)	(37,1, 48,5)
Fullstendig respons (CR)	1,7 %	0
Delvis respons (PR)	38 %	43 %
Varighet av respons		
Median (måneder) ^c	11,0	6,7
(95 % KI)	(8,1, 16,5)	(5,3, 7,1)

^a Stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b p-verdi er sammenlignet med allokert alfa på 0,0345 for denne interimanalysen.

^c Kaplan-Meier-estimat.

Henholdsvis 44,2 % og 40,7 % av pasientene fikk påfølgende systemisk behandling i kombinasjons- og kjemoterapiarmen. Påfølgende immunterapi (inkludert anti-PD-1, anti-PD-L1 og anti-CTLA-4) ble gitt til 3,3 % og 20,2 % av pasientene i henholdsvis kombinasjonsarmen og kjemoterapiarmen.

Tabell 26 oppsummerer effektresultatene for OS, PFS og ORR etter histologi i forhåndsdefinerte undergruppeanalyser.

Tabell 26: Effektresultater etter histologi (CA209743)

	Epitelioid (n = 471)		Ikke-epitelioid (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	kjemoterapi (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	kjemoterapi (n = 67)
Total overlevelse				
Hendelser	157	164	43	55
Hasard ratio (95 % KI) ^a	0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)	
Median (måneder) (95 % KI)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Rate (95% KI) etter 24 måneder	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
Progresjonsfri overlevelse				
Hasard ratio (95 % KI) ^a	1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)	
Median (måneder) (95 % KI)	6,18 (5,49, 7,03)	7,66 (7,03, 8,31)	8,31 (3,84, 11,01)	5,59 (5,13, 7,16)
Samlet responsrate	38,6 %	47,2 %	43,3 %	26,9 %
(95 % KI) ^b	(32,3, 45,1)	(40,7, 53,8)	(31,2, 56,0)	(16,8, 39,1)
Varighet av respons	8,44	6,83	24,02	4,21
Median (måneder) (95 % KI) ^c	(7,16, 14,59)	(5,59, 7,13)	(8,31, N.A.)	(2,79, 7,03)

^a Hasard ratio basert på ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b Konfidensintervall basert på Clopper og Pearson-metoden

^c Median beregnet ved bruk av Kaplan-Meier metode

Tabell 27 oppsummerer effektresultatene for OS, PFS og ORR etter baseline PD-L1-ekspresjon i tumor i forhåndsdefinerte undergruppeanalyser.

Tabell 27: Effektresultater etter PD-L1-ekspressjon i tumor (CA209743)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	kjemoterapi (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	kjemoterapi (n = 219)
Total overlevelse				
Hendelser	40	58	150	157
Hasard ratio (95 % KI) ^a	0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)	
Median (måneder) (95 % KI) ^b	17,3 (10,1, 24,3)	16,5 (13,4, 20,5)	18,0 (16,8, 21,5)	13,3 (11,6, 15,4)
Rate (95 % KI) etter 24 måneder	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
Progresjonsfri overlevelse				
Hasard ratio (95 % KI) ^a	1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)	
Median (måneder) (95 % KI) ^b	4,1 (2,7, 5,6)	8,3 (7,0, 11,1)	7,0 (5,8, 8,5)	7,1 (6,2, 7,6)
Samlet responsrate				
(95 % KI) ^c	21,1 % (11,4, 33,9)	38,5 % (27,7, 50,2)	43,5 % (37,1, 50,2)	44,3 % (37,6, 51,1)

^a Hasard ratio basert på ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b Median beregnet ved bruk av Kaplan-Meier-metode.

^c Konfidensintervall basert på Clopper og Pearson-metoden.

Totalt 157 pasienter med MPM i alderen ≥ 75 år ble inkludert i studien CA209743 (78 i armen med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og 79 i kjemoterapiarmen). En HR på 1,02 (95 % KI: 0,70, 1,48) for OS ble observert for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab versus kjemoterapi i denne studieundergruppen. Det ble vist en høyere rate av alvorlige bivirkninger og høyere seponeringsrate på grunn av bivirkninger hos pasienter i alderen 75 år eller eldre, sammenlignet med alle pasientene som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Grunnet denne undergruppeanalysens eksplorative karakter, kan det imidlertid ikke trekkes noen definitive konklusjoner.

Nyrecellekarsinom

Randomisert fase 3-studie med nivolumab som monoterapi vs. everolimus (CA209025)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av avansert klarcellet nyrecellekarsinom (RCC) ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209025). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde fått sykdomsprogresjon i løpet av eller etter 1 eller 2 tidligere antiangiogene behandlingsregimer, og ikke mer enn totalt 3 tidligere systemiske behandlingsregimer. Pasientene måtte ha en Karnofsky Performance Score (KPS) på ≥ 70 %. Denne studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-status i tumor. Pasienter med tidligere eller samtidige hjernemetastaser, tidligere behandling med mTor-hemmer (hemmer av "mammalian target of rapamycin"), aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien.

Totalt 821 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 410) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke eller everolimus (n = 411) 10 mg daglig administrert oralt. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. De første tumorevalueringene ble utført 8 uker etter randomisering og fortsatte deretter hver 8. uke det første året, og så hver 12. uke inntil enten progresjon eller seponering av behandlingen, avhengig av hva som fant sted sist av disse. Tumorevalueringer fortsatte etter seponering av

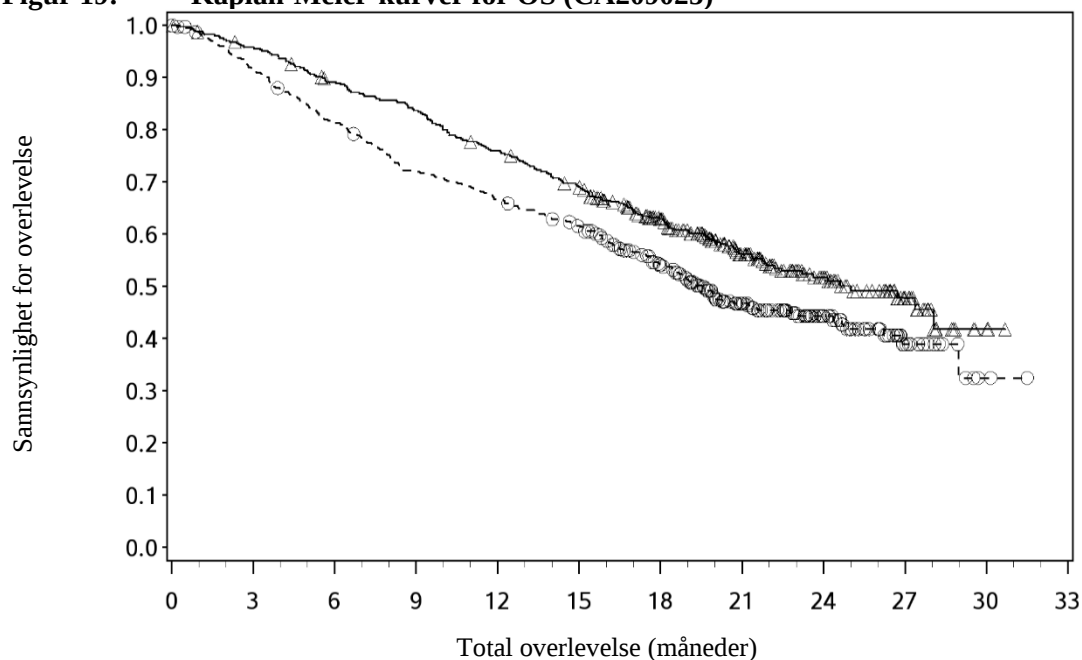
behandlingen hos pasienter som seponerte behandlingen av andre årsaker enn progresjon. Behandling utover innledende utprøverevaluert progresjon i henhold til RECIST versjon 1.1 var tillatt dersom pasienten hadde en klinisk nytteeffekt og tolererte studielegemidlet, som fastslått av utprøver. Det primære effektendepunktet var OS. Sekundære effektevalueringer inkluderte utprøverevaluert ORR og PFS.

Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 62 år (variasjon: 18-88) med 40 % ≥ 65 år og 9 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var menn (75 %) og hvite (88 %), alle MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)-risikogrupper var representert, og 34 % og 66 % av pasientene hadde en KPS på henholdsvis 70 til 80 % og 90 til 100 %. De fleste pasientene (72 %) var tidligere behandlet med 1 antiangiogen regime. Median tid fra innledende diagnose til randomisering var 2,6 år i både nivolumab- og everolimus-gruppen. Median behandlingsvarighet var 5,5 måneder (variasjon: 0-29,6+ måneder) hos pasienter behandlet med nivolumab og 3,7 måneder (variasjon: 6 dager-25,7+ måneder) hos pasienter behandlet med everolimus.

Behandling med nivolumab fortsatte utover progresjon hos 44 % av pasientene.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 19.

Figur 19: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209025)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0

Everolimus

411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 183/410), median og 95 % KI: 25,00 (21,75, N.A.)

---○--- Everolimus 10 mg (hendelser: 215/411), median og 95 % KI: 19,55 (17,64, 23,06)

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med everolimus i den forhåndsdefinerte interimanalysen når 398 hendelser ble observert (70 % av det planlagte antallet hendelser for sluttanalyse) (tabell 28 og figur 19).

Nytteeffekten på OS ble observert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor.

Effektresultater er vist i tabell 28.

Tabell 28: Effektresultater (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Total overlevelse		
Hendelser	183 (45 %)	215 (52 %)
Hasard ratio	0,73	
98,52 % KI	(0,57, 0,93)	
p-verdi	0,0018	
Median (95 % KI)	25,0 (21,7, NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
Ved 12 måneder	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0)
Objektiv respons	103 (25,1 %)	22 (5,4 %)
(95 % KI)	(21,0, 29,6)	(3,4, 8,0)
Odds ratio (95 % KI)	5,98 (3,68, 9,72)	
p-verdi	< 0,0001	
Fullstendig respons (CR)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)
Delvis respons (PR)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Stabil sykdom (SD)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)
Hasard ratio	0,88	
95 % KI	(0,75, 1,03)	
p-verdi	0,1135	
Median (95 % KI)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)

^{“+”} betegner en korrigert observasjon.

NE = ikke estimerbart

Median tid til første objektive respons var 3,5 måneder (variasjon: 1,4-24,8 måneder) etter oppstart av behandlingen med nivolumab. Førtini (47,6 %) respondere hadde pågående respons med en varighet på 0,0-27,6⁺ måneder.

Total overlevelse kunne bli fulgt av en bedring over tid av sykdomsrelaterte symptomer og QoL som ikke er sykdomsspesifikk, som vurderes ved hjelp av valide og pålitelige skalaer i "Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms" (FKSI-DRS) og EuroQoL EQ-5D. Tilsynelatende relevant symptombedring (MID = 2 poengs endring i FKSI-DRS score, $p < 0,001$) og tid til bedring (HR = 1,66 (1,33, 2,08), $p < 0,001$) var signifikant bedre for pasienter i nivolumab-armen. Selv om begge armene i studien fikk aktiv behandling, bør dataene for livskvalitet (QoL) tolkes i en kontekst av åpen studiedesign, og derfor håndteres med forsiktighet.

Fase 3b/4 sikkerhetsstudie (CA209374)

Ytterligere sikkerhetsdata og deskriptive effektdata er tilgjengelige fra studien CA209374, en åpen fase 3b/4 sikkerhetsstudie med nivolumab som monoterapi (behandlet med 240 mg hver 2. uke) til

behandling av pasienter med avansert eller metastatisk RCC (n = 142), inkludert 44 pasienter med ikke-klarcellet histologi.

Hos pasienter med ikke-klarcellet histologi var ORR og median varighet av respons henholdsvis 13,6 % og 10,2 måneder ved oppfølging på minimum omtrent 16,7 måneder. Klinisk aktivitet ble observert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsstatus i tumor.

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. sunitinib (CA209214)
Sikkerhet og effekt av 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab til behandling av avansert/metastatisk RCC ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209214). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med tidligere ubehandlet, avansert eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom. Den primære effektpopulasjonen inkluderte pasienter med intermediær/høy risiko med minst 1 eller flere av 6 prognostiske risikofaktorer i henhold til International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-kriteriene (mindre enn ett år fra innledende diagnosetidspunkt for nyrecellekarsinom, Karnofsky funksjonsstatus < 80 %, hemoglobin under nedre normalgrense, korrigert kalsium høyere enn 10 mg/dl, platenivå høyere enn øvre normalgrense og absolutt nøytrofilitall høyere enn øvre normalgrense). Denne studien inkluderte pasienter uavhengig av deres tumor PD-L1-status. Pasienter med Karnofsky funksjonsstatus < 70 % og pasienter med tidligere eller nåværende hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom eller sykdomstilstander som krevde systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien. Pasientene ble stratifisert etter IMDC prognostisk score og region.

Totalt 1096 pasienter ble randomisert i studien, hvorav 847 pasienter hadde RCC med intermediær/høy risiko, og fikk enten 3 mg/kg nivolumab (n = 425) administrert intravenøst over 60 minutter i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke til 4 doser var gitt, etterfulgt av 3 mg/kg nivolumab som monoterapi hver 2. uke, eller sunitinib (n = 422) 50 mg daglig, administrert oralt i 4 uker fulgt av 2 uker uten, i hver syklus. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytte ble observert eller til behandlingen ikke lenger ble tolerert. De første tumorvurderingene ble utført 12 uker etter randomisering og fortsatte hver 6. uke deretter det første året, og deretter hver 12. uke inntil progresjon eller seponering av behandlingen, avhengig av hva som fant sted sist av disse. Behandling utover første utprøvervurderte RECIST, versjon 1.1-definert progresjon, var tillatt dersom pasienten hadde klinisk nytte og tolererte studielegemidlet etter utprøvers vurdering. De primære effektendepunktene var OS, ORR og PFS som vurdert ved BICR hos pasienter med intermediær/høy risiko.

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 61 år (variasjon: 21-85), hvorav 38 % $\geq$ 65 år og 8 % $\geq$ 75 år. De fleste pasientene var menn (73 %) og hvite (87 %), og henholdsvis 31 % og 69 % av pasientene hadde baseline KPS på 70 til 80 % og 90 til 100 %. Median varighet av tid fra innledende diagnose til randomisering var 0,4 år i både gruppen som fikk 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab og sunitinib-gruppen. Median behandlingsvarighet var 7,9 måneder (variasjon: 1 dag-21,4+ måneder) hos pasienter behandlet med nivolumab og ipilimumab, og 7,8 måneder (variasjon: 1 dag-20,2+ måneder) hos pasienter behandlet med sunitinib. Behandling med nivolumab med ipilimumab fortsatte utover progresjon hos 29 % av pasientene.

Effektresultater for pasienter med intermediær/høy risiko er vist i tabell 29 (primæranalyse med oppfølging på minimum 17,5 måneder og med oppfølging på minimum 60 måneder) og i figur 20 (oppfølging på minimum 60 måneder).

OS-resultater ved en ytterligere deskriptiv analyse utført med oppfølging på minimum 60 måneder viser resultater forenlige med den opprinnelige primæranalysen.

Tabell 29: Effektresultater hos pasienter med intermediær/høy risiko (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primæranalyse		
Oppfølging: minimum 17,5 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	140 (33 %)	188 (45 %)
Hasard ratio ^a	0,63	
99,8 % KI	(0,44, 0,89)	
p-verdi ^{b, c}	< 0,0001	
Median (95 % KI)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
Ved 12 måneder	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Hasard ratio ^a	0,82	
99,1 % KI	(0,64, 1,05)	
p-verdi ^{b,h}	0,0331	
Median (95 % KI)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Bekreftet objektiv respons (BICR)		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95 % KI)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Forskjell i ORR (95 % KI) ^d	16,0 (9,8, 22,2)	
p-verdi ^{e,f}	< 0,0001	
Fullstendig respons (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Delvis respons (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabil sykdom (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Median varighet av respons^g		
Måneder (variasjon)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Oppdatert analyse*		
Oppfølging: minimum 60 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	242 (57 %)	282 (67 %)
Hasard ratio ^a	0,68	
95 % KI	(0,58, 0,81)	
Median (95 % KI)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Rate (95 % KI)		
Ved 24 måneder	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
Ved 36 måneder	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
Ved 48 måneder	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
Ved 60 måneder	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Hasard ratio ^a	0,73	
95 % KI	(0,61, 0,87)	
Median (95 % KI)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
Bekreftet objektiv respons (BICR)	179 (42,1 %)	113 (26,8 %)
(95 % KI)	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
Forskjell i ORR (95 % KI) ^{d,e}	16,2 (10,0, 22,5)	
Fullstendig respons (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Delvis respons (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabil sykdom (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Median varighet av respons^g		
Måneder (variasjon)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Basert på en stratifisert proporsjonal hasardmodell.

^b Basert på en stratifisert log-rank test.

^c p-verdien er sammenlignet med alfa 0,002 for å oppnå statistisk signifikans.

^d Strata-justert forskjell.

^e Basert på stratifisert DerSimonian-Laird-test.

^f p-verdien er sammenlignet med alfa 0,001 for å oppnå statistisk signifikans.

^g Beregnet med Kaplan-Meier-metoden.

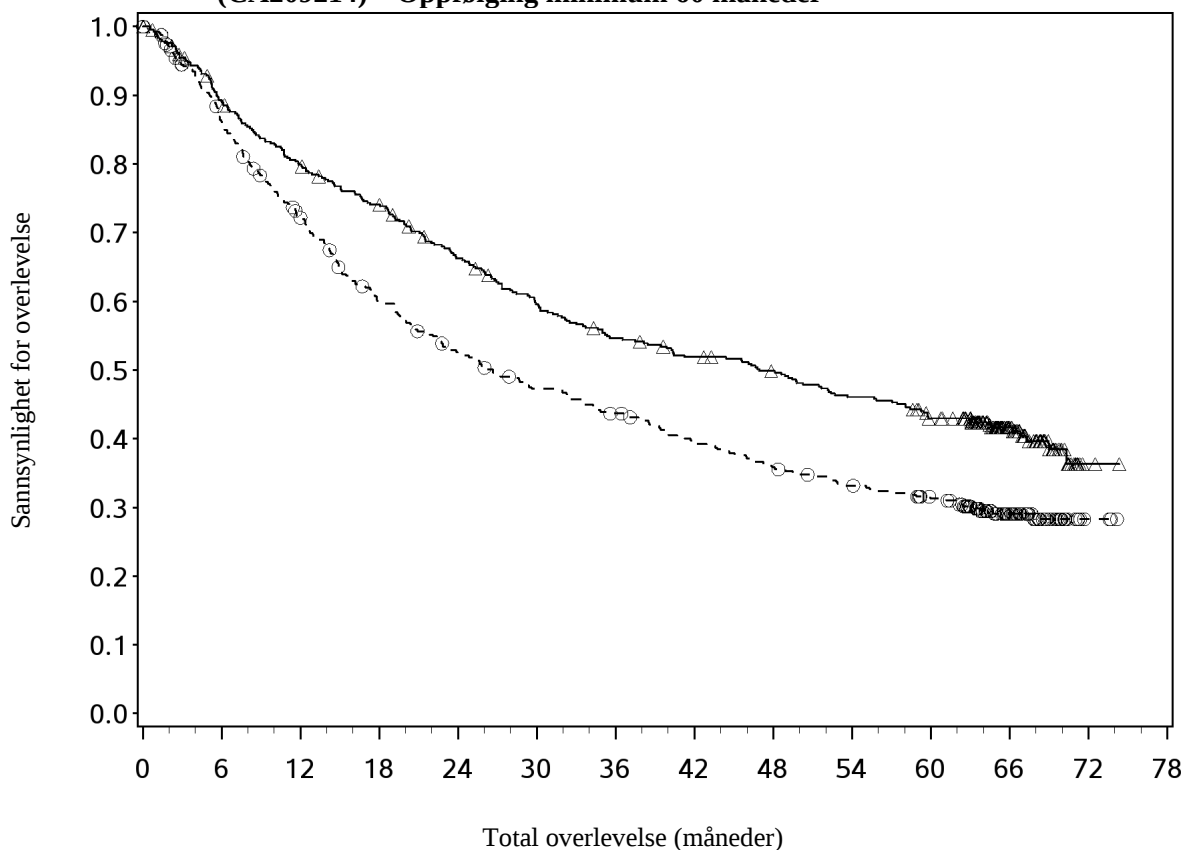
^h p-verdien er sammenlignet med alfa 0,009 for å oppnå statistisk signifikans.

^{a+} betegner en korrigert observasjon.

NE = ikke estimerbart

* Deskriptiv analyse basert på data cut-off: 26-feb-2021.

Figur 20: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med intermediær/høy risiko (CA209214) – Oppfølging minimum 60 måneder



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

—△— Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 242/425), median og 95,0 % KI: 46,95 (35,35, 57,43)

---○--- Sunitinib (hendelser: 282/422), median og 95,0 % KI: 26,64 (22,08, 33,54)

En oppdatert deskriptiv OS-analyse ble utført da alle pasientene hadde hatt en oppfølging på minimum 24 måneder. Ved tidspunktet for denne analysen var hasard ratio 0,66 (99,8 % KI 0,48-0,91), med 166/425 hendelser i kombinasjonsarmen og 209/422 hendelser i sunitinib-armen. Hos pasientene med intermediær/høy risiko ble nytteeffekt på OS observert i armen med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. sunitinib, uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor. Median OS for PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor ≥ 1 % ble ikke nådd for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, og var 19,61 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,52; 95 % KI: 0,34, 0,78). For PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor < 1 % var median OS 34,7 måneder for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, og 32,2 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,70; 95 % KI: 0,54, 0,92).

CA209214 randomiserte også 249 pasienter med lav risiko i henhold til IMDC-kriteriene til nivolumab pluss ipilimumab (n = 125) eller til sunitinib (n = 124). Disse pasientene ble ikke evaluert som del av den primære effektpopulasjonen. Ved oppfølging på minimum 24 måneder hadde OS hos pasienter med lav risiko som fikk nivolumab pluss ipilimumab sammenlignet med sunitinib en hasard ratio på 1,13 (95 % KI: 0,64, 1,99; p = 0,6710). Med oppfølging på minimum 60 måneder var HR for OS 0,94 (95 % KI: 0,65, 1,37).

Det er ingen data vedrørende bruk av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos pasienter med kun ikke-klarcellet histologi ved førstelinje RCC.

Pasienter ≥ 75 år utgjorde 8 % av alle pasienter med intermediær/høy risiko i CA209214, og kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab viste numerisk mindre effekt på OS (HR 0,97, 95 % KI: 0,48, 1,95) i denne undergruppen sammenlignet med den samlede populasjonen, med oppfølging på minimum 17,5 måneder. På grunn av den lille størrelsen på undergruppen, kan ingen definitive konklusjoner trekkes fra disse dataene.

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib vs. sunitinib (CA2099ER)

Sikkerhet og effekt av 240 mg nivolumab i kombinasjon med 40 mg kabozantinib ved førstelinjebehandling av avansert/metastatisk RCC ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA2099ER). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med avansert eller metastatisk RCC med en klarcellekomponent, Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 70 % og målbar sykdom ifølge RECIST v1.1 uavhengig av PD-L1-status eller IMDC-risikogruppe. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller andre medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon, pasienter som tidligere var behandlet med et anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- eller anti-CTLA-4-antistoff, dårlig kontrollert hypertensjon tross antihypertensiv behandling, aktive hjernemetastaser og ukontrollert binyreinsuffisiens. Pasientene ble stratifisert etter IMDC-prognostisk skår, PD-L1-ekspresjon i tumor og region.

Totalt 651 pasienter ble randomisert til å få enten 240 mg nivolumab (n = 323) administrert intravenøst hver 2. uke i kombinasjon med 40 mg kabozantinib oralt én gang daglig eller 50 mg sunitinib daglig (n = 328), administrert oralt i 4 uker etterfulgt av 2 uker uten. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet med administrering av nivolumab i opptil 24 måneder. Behandling utover initial utprøverevaluert RECIST versjon 1.1-definert progresjon var tillatt i henhold til utprøvers vurdering, dersom pasienten hadde en klinisk nytte og tolererte studielegemidlet. Første tumorevaluering etter baseline ble foretatt ved 12 uker (± 7 dager) etter randomisering. Påfølgende tumorevalueringer skjedde hver 6. uke (± 7 dager) fram til uke 60, så hver 12. uke (± 14 dager) til radiologisk progresjon bekreftet ved BICR. Det primære effektendepunktet var PFS, som bestemt ved BICR. Ytterligere effektpunkter inkluderte OS og ORR som sekundære nøkkelpunkter.

Karakteristika ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Medianalderen var 61 år (variasjon: 28-90) med 38,4 % ≥ 65 år og 9,5 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var menn (73,9 %) og hvite (81,9 %). Åtte prosent av pasientene var asiater, 23,2 % og 76,5 % av pasientene hadde en KPS ved baseline på henholdsvis 70 til 80 % og 90 til 100 %. Pasientfordelingen etter IMDC risikokategorier var 22,6 % lav risiko, 57,6 % intermediær risiko og 19,7 % høy risiko. For tumor PD-L1-ekspresjon hadde 72,5 % av pasientene PD-L1-ekspresjon på < 1 % eller ubestemt, og 24,9 % av pasientene hadde PD-L1-ekspresjon på ≥ 1 %. 11,5 % av pasientene hadde tumorer med sarkomatoide egenskaper. Median behandlingsvarighet var 14,26 måneder (variasjon: 0,2-27,3 måneder) hos pasienter behandlet med nivolumab med kabozantinib og 9,23 måneder (variasjon: 0,8-27,6 måneder) hos pasienter behandlet med sunitinib.

Studien viste en statistisk signifikant fordel i PFS, OS og ORR hos pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med kabozantinib sammenlignet med sunitinib. Effekresultater fra primæranalysen (minimum oppfølging 10,6 måneder, median oppfølging 18,1 måneder) er vist i tabell 30.

Tabell 30: Effekresultater (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Hasard ratio ^a	0,51	
95 % KI	(0,41, 0,64)	
p-verdi ^{b, c}	$< 0,0001$	
Median (95 % KI) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Total overlevelse		
Hendelser	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Hasard ratio ^a	0,60	
98,89 % KI	(0,40, 0,89)	
p-verdi ^{b,c,e}	0,0010	
Median (95 % KI)	NE	NE (22,6, NE)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Bekreftet objektiv respons (BICR)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 % KI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Forskjell i ORR (95 % KI) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
p-verdi ^h	< 0,0001	
Fullstendig respons (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Delvis respons (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabil sykdom (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Median varighet av respons ^d		
Måneder (variasjon)	20,17 (17,31, NE)	11,47 (8,31, 18,43)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)
^a	Stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell. Hasard ratio er nivolumab og kabozantinib over sunitinib.	
^b	Log-rank test stratifisert ved IMDC-prognostisk risikoskår (0, 1-2, 3-6), PD-L1 tumorekspresjon (≥ 1 % versus < 1 % eller ubestemt) og region (USA/Canada/Vest-Europa/Nord-Europa, Resten av verden) som angitt i IRT.	
^c	2-sidige p-verdier fra stratifisert regulær log-rank test.	
^d	Basert på Kaplan-Meier estimer.	
^e	Grense for statistisk signifikans p-verdi < 0,0111.	
^f	KI basert på Clopper and Pearson-metoden.	
^g	Stratajustert forskjell i objektiv responsrate (nivolumab + kabozantinib - sunitinib) basert på DerSimonian and Laird.	
^h	2-sidig p-verdi fra CMH-test.	
NE = ikke estimerbart		

Primæranalysen for PFS inkluderte korrigering for ny behandling mot kreft (tabell 30). Resultater for PFS med eller uten korrigering for ny behandling mot kreft var konsistente.

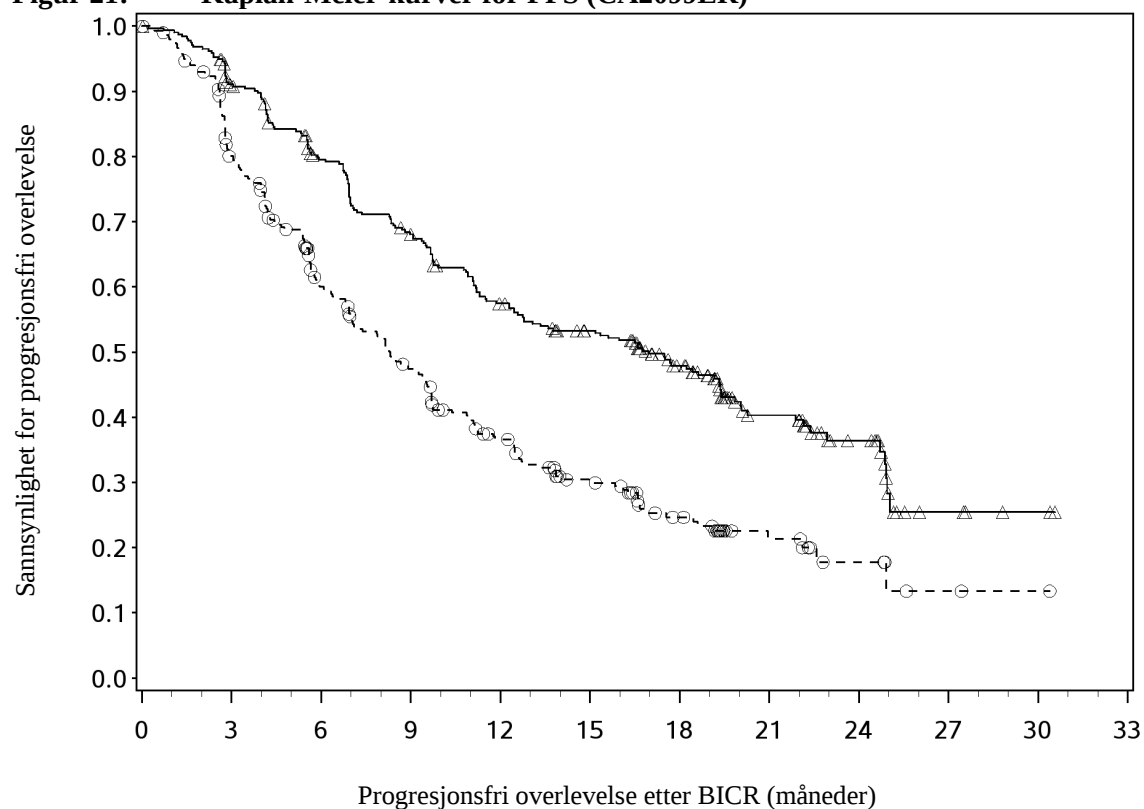
Fordel for PFS ble observert i armen for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib vs. sunitinib uavhengig av IMDC risikokategori. Median PFS for gruppen med lav risiko ble ikke nådd for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, og var 12,81 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,60; 95 % KI: 0,37, 0,98). Median PFS for den intermediære risikogruppen var 17,71 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib og 8,38 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,54; 95 % KI: 0,41, 0,73). Median PFS for gruppen med høy risiko var 12,29 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib og 4,21 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,36; 95 % KI: 0,23, 0,58).

Fordel for PFS ble observert i armen for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib vs. sunitinib uavhengig av PD-L1-ekspresjon i tumor. Median PFS for PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % var 13,08 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, og 4,67 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,45; 95 % KI: 0,29, 0,68). For PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 % var median PFS 19,84 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib og 9,26 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,50; 95 % KI: 0,38, 0,65).

En oppdatert PFS og OS-analyse ble foretatt da alle pasientene hadde en minimum oppfølging på 16,0 måneder og en median oppfølging på 23,5 måneder (se figur 21 og 22). Hasard ratio for PFS var

0,52 (95 % KI: 0,43, 0,64). Hasard ratio for OS var 0,66 (95 % KI: 0,50, 0,87). Oppdaterte effektdata (PFS og OS) i undergruppene for IMDC risikokategorier og PD-L1-ekspresjonsnivåer bekreftet de opprinnelige resultatene. Med de oppdaterte resultatene er median PFS nådd for gruppen med lav risiko.

Figur 21: Kaplan-Meier-kurver for PFS (CA2099ER)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kabozantinib

323 280 236 201 166 145 102 56 26 5 2 0

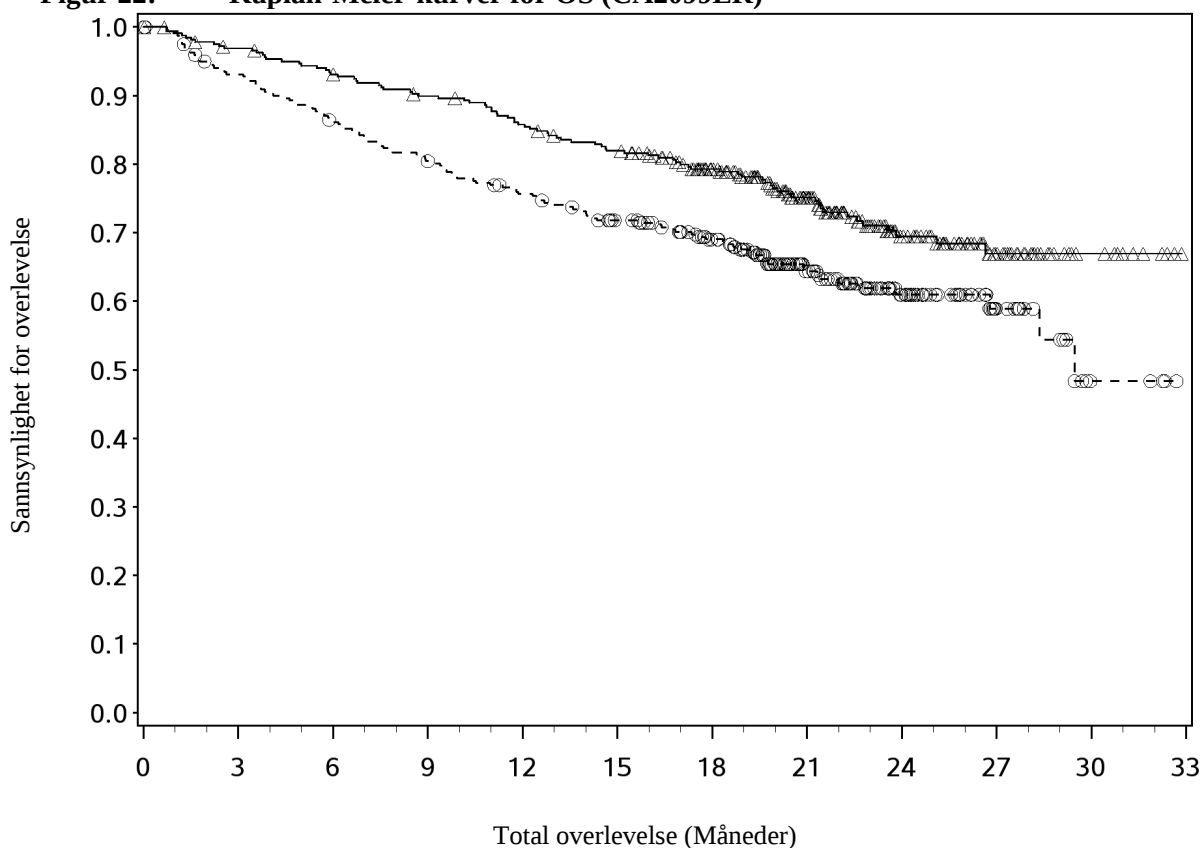
Sunitinib

328 230 160 122 87 61 37 17 7 2 1 0

—△— Nivolumab + kabozantinib (hendelser: 175/323), median og 95,0 % KI: 16,95 (12,58, 19,38)

---○--- Sunitinib (hendelser: 206/328), median og 95,0 % KI: 8,31 (6,93, 9,69)

Figur 22: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA2099ER)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Nivolumab + kabozantinib (hendelser: 86/323), median og 95 % KI: NE

---○--- Sunitinib (hendelser: 116/328), median og 95 % KI: 29.47 (28,35, NE)

Klassisk Hodgkins lymfom

Sikkerheten og effekten av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av residiverende eller refraktært klassisk HL etter ASCT ble evaluert i to åpne, enkeltarmede multisenter-studier (CA209205 og CA209039).

CA209205 er en åpen, multikohort, enkeltarmet fase 2-studie med nivolumab ved klassisk HL. Den inkluderer 243 pasienter som hadde fått ASCT. Kohort A inkluderte 63 (26 %) pasienter som var naive overfor brentuksimabvedotin, kohort B inkluderte 80 (33 %) pasienter som hadde fått brentuksimabvedotin etter ASCT-svikt, og kohort C inkluderte 100 (41 %) pasienter som hadde fått brentuksimabvedotin før og/eller etter ASCT, hvorav 33 (14 %) pasienter kun fikk brentuksimabvedotin før ASCT. Alle pasienter fikk nivolumab 3 mg/kg som monoterapi intravenøst over 60 minutter hver 2. uke. De første tumorevalueringene ble gjennomført 9 uker etter behandlingsstart og fortsatte deretter inntil sykdomsprogresjon eller seponering av behandling. Det primære effektendepunktet var ORR som ble bestemt av en uavhengig radiologisk undersøkelseskommité (IRRC). Ytterligere effektendepunkter inkluderte varighet av respons, PFS og OS.

CA209039 er en fase 1b, åpen, multisenter, doseeskalerings- og multidosestudie med nivolumab ved residiverende/refraktær hematologisk kreftsykdom, som inkluderte 23 pasienter med klassisk HL som ble behandlet med nivolumab 3 mg/kg som monoterapi. Blant disse hadde 15 pasienter tidligere fått behandling med brentuksimabvedotin som tilleggsterapi etter ASCT, lik kohort B i CA209205. De

første tumorevalueringene ble gjennomført 4 uker etter behandlingsstart og fortsatte deretter inntil sykdomsprogresjon eller seponering av behandling. Effektevalueringer inkluderte utprøverevaluert ORR, retrospektivt evaluert av en IRRC, og varighet av respons.

Data fra de 80 pasientene fra CA209205 kohort B og de 15 pasientene fra CA209039 som tidligere fikk behandling med brentuksimab vedotin etter ASCT ble integrert. Ytterligere data fra 100 pasienter fra CA209205 kohort C som fikk brentuksimab før og/eller etter ASCT, presenteres også.

Karakteristikker ved baseline var lik på tvers av de to studiene og kohortene (se tabell 31 under).

Tabell 31: Karakteristikker ved baseline for pasienter i CA209205 kohort B, kohort C og CA209039

	CA209205 kohort B og CA209039 (n = 95)	CA209205 kohort B ^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 kohort C ^b (n = 100)
Median alder, år (variasjon)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Kjønn	61 (64 %) M 34 (36 %) F	51 (64 %) M 29 (36 %) F	10 (67 %) M 5 (33 %) F	56 (56 %) M 44 (44 %) F
ECOG status				
0	49 (52 %)	42 (52,5 %)	7 (47 %)	50 (50 %)
1	46 (48 %)	38 (47,5 %)	8 (53 %)	50 (50 %)
≥ 5 tidligere linjer med systemisk terapi	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67 %)	30 (30 %)
Tidligere strålebehandling	72 (76 %)	59 (74 %)	13 (87 %)	69 (69 %)
Tidligere ASCT				
1	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)	100 (100 %)
≥ 2	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)	0 (0 %)
Antall år fra seneste transplantasjon til første dose med studieterapi, median (min-maks)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2–17,0)

^a 18/80 (22,5 %) av pasientene i CA209205 kohort B hadde B-symptomer ved baseline.

^b 25/100 (25 %) av pasientene i CA209205 kohort C hadde B-symptomer ved baseline.

Effekt i begge studiene ble evaluert av den samme IRRC. Resultatene er vist i tabell 32.

Tabell 32: Effekresultater hos pasienter med residiverende/refraktær klassisk Hodgkins lymfom

	CA209205 kohort B ^a og CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 kohort B ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Antall (n) / oppfølging minimum (måneder)			
Objektiv respons, n (%); (95 % KI)	63 (66 %); (56, 76)	54 (68 %); (56, 78)	9 (60 %); (32, 84)
Fullstendig remisjon (CR), n (%); (95 % KI)	6 (6 %); (2, 13)	6 (8 %); (3, 16)	0 (0 %); (0, 22)
Delvis remisjon (PR), n (%); (95 % KI)	57 (60 %); (49, 70)	48 (60 %); (48, 71)	9 (60 %); (32, 84)
Stabil sykdom, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Varighet av respons (måneder)^b			
Median (95 % KI)	13,1 (9,5, NE)	13,1 (8,7, NE)	12,0 (1,8, NE)
Variasjon	0,0 ⁺ -23,1 ⁺	0,0 ⁺ -14,2 ⁺	1,8-23,1 ⁺
Median tid til respons			
Måneder (variasjon)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)

	CA209205 kohort B ^a og CA209039	CA209205 kohort B ^a	CA209039
Antall (n) / oppfølging minimum (måneder)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
Median varighet av oppfølging			
Måneder (variasjon)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Progresjonsfri overlevelse			
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	57(45, 68)	55(41, 66)	69(37, 88)

^a "+" betegner en korrigert observasjon.

^a Oppfølging var pågående ved tidspunktet for innsendelse av data.

^b Usikre data på grunn av begrenset varighet av respons for kohort B som følge av korrigering.

NE = ikke estimerbart

Oppdaterte effektresultater med data fra lengre oppfølging av kohort B (minimum 68,7 måneder) og kohort C (minimum 61,9 måneder) fra CA209205 er presentert i tabell 33 nedenfor.

Tabell 33: Oppdaterte effektresultater hos pasienter med residiverende/refraktær klassisk Hodgkins lymfom fra den lengre oppfølgingsstudien CA209205

	CA209205 kohort B	CA209205 kohort C
Antall (n) / oppfølging minimum (måneder)	(n = 80/68,7)	(n = 100/61,9) ^a
Objektiv respons, n (%); (95 % KI)	57 (71 %); (60, 81)	75 (75 %); (65, 83)
Fullstendig remisjon (CR), n (%); (95 % KI)	11 (14 %); (7, 23)	21 (21 %); (14, 30)
Delvis remisjon (PR), n (%); (95 % KI)	46 (58 %); (46, 69)	54 (54 %); (44, 64)
Stabil sykdom, n (%)	14 (18 %)	12 (12 %)
Varighet av respons hos alle respondere (måneder)^b		
Median (95 % KI)	16,6 (9,3, 25,7)	18,2 (11,6, 30,9)
Variasjon	0,0 ⁺ -71,0 ⁺	(0,0 ⁺ , 59,8 ⁺)
Varighet av respons ved CR (måneder)		
Median (95 % KI)	30,3 (2,4, NE)	26,4 (7,1, NE)
Variasjon	0,7 ⁺ -50,0 ⁺	(0,0 ⁺ , 55,7 ⁺)
Varighet av respons ved PR (måneder)		
Median (95 % KI)	10,6 (7,5, 25,3)	14,7 (9,4, 30,4)
Variasjon	0,0 ⁺ -67,9 ⁺	(0,0 ⁺ , 55,9 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8, 17,9)
Median varighet av oppfølging		
Måneder (variasjon)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4, 70,4)
Progresjonsfri overlevelse		
Median (95 % KI)	14,8 (11,0, 19,8)	15,1 (11,1, 19,1)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	16 (6, 29)	15 (6, 28)
Total overlevelse		
Median	Ikke nådd	Ikke nådd
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	72 (60, 81)	67 (56, 75)

^a "+" betegner en korrigert observasjon.

^a Pasienter i kohort C (n = 33) som hadde fått brentuxsimabvedotin kun før ASCT hadde en ORR på 73 % (95 % KI: 55, 87), CR på 21 % (95 % KI: 9, 39), PR på 52 % (95 % KI: 34, 69). Median varighet av behandling var 13,5 måneder (95 % KI: 9,4, 30,9).

^b Bestemt for deltagere med CR eller PR.

NE = ikke estimerbart

B-symptomer var til stede hos 22 % (53/243) av pasientene i CA209205 ved baseline. Behandling med nivolumab førte til rask bedring av B-symptomene hos 88,7 % (47/53) av pasientene, med en median tid til bedring på 1,9 måneder.

I en post-hoc analyse av de 80 pasientene i CA209205 kohort B hadde 37 pasienter ingen respons på tidligere behandling med brentuksimabvedotin. Blant disse 37 pasientene resulterte behandling med nivolumab i en ORR på 62,2 % (23/37). Median varighet av respons er 25,6 måneder (10,6, 56,5) for de 23 responderne på nivolumab som ikke responderte på tidligere behandling med brentuksimabvedotin.

Plateepitelkreft i hode og hals

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av metastatisk eller tilbakevendende SCCHN ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209141). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med histologisk bekreftet tilbakevendende eller metastatisk SCCHN (munnhule, farynks, larynks) i stadium III/IV, hvor det ikke var grunnlag for kurativt rettet lokalbehandling (kirurgi eller stråleterapi med eller uten kjemoterapi), og som hadde opplevd sykdomsprogresjon under eller innen 6 måneder etter et platinabasert behandlingsregime, og med ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Tidligere platinabasert behandling ble gitt i enten adjuvant, neo-adjuvant, primær, tilbakevendende eller metastatisk setting. Pasienter ble inkludert uten hensyn til PD-L1-status i tumor eller humant papillomavirus (HPV)-status. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krevde immunsuppresjon, tilbakevendende eller metastatisk karsinom i nasofarynks, plateepitelkarsinom av ukjent utgangspunkt, spyttkjertel eller ikke-plateepitelhistologi (f.eks. mukosalt melanom) eller aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser var kvalifiserte hvis de hadde returnert nevrologisk til baseline minst 2 uker før inklusjon, og enten ikke brukte kortikosteroider eller var på en stabil dose eller nedtrappingsdose på < 10 mg prednisonequivivalenter daglig.

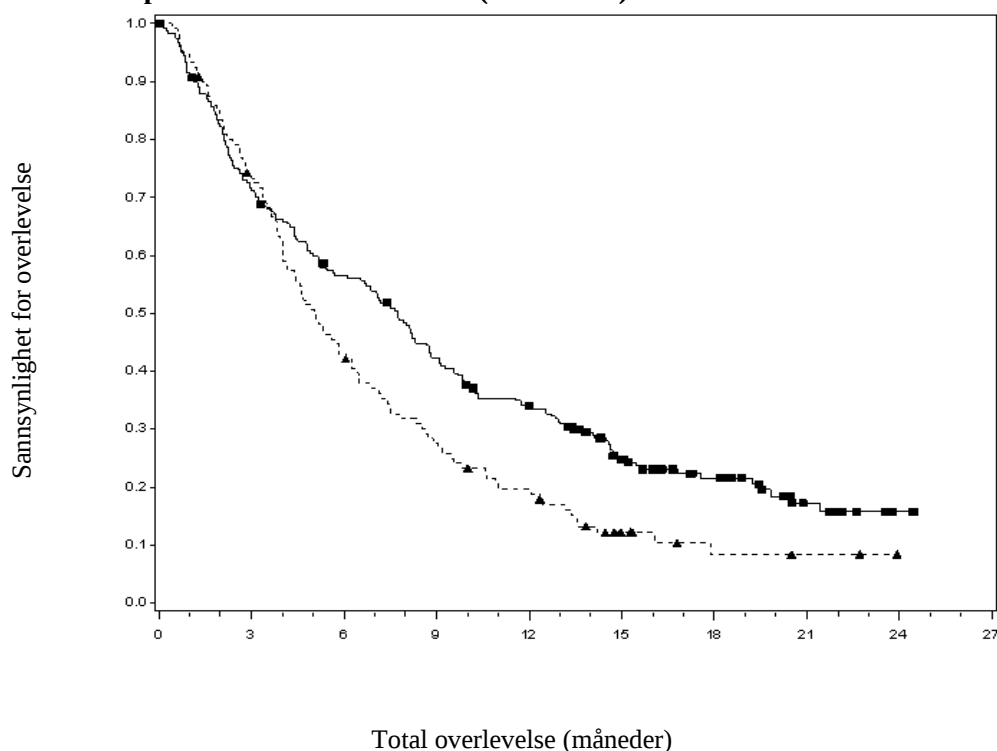
Totalt 361 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 240) gitt intravenøst over 60 minutter hver 2. uke, eller utprøvers valg av enten cetuksimab (n = 15) 400 mg/m² bolus dose etterfulgt av 250 mg/m² ukentlig, eller metotreksat (n = 52) 40 til 60 mg/m² ukentlig, eller docetaxel (n = 54) 30 til 40 mg/m² ukentlig. Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere behandling med cetuksimab. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytte ble observert eller inntil behandlingen ikke lenger ble tolerert. Tumorvurdering i henhold til RECIST versjon 1.1 ble utført 9 uker etter randomisering og fortsatte hver 6. uke deretter. Behandling utover initielt utprøverbivurdert RECIST versjon 1.1-definert progresjon var tillatt hos pasienter som fikk nivolumab hvis pasienten hadde klinisk nytte og tolererte studielegemidlet, som vurdert av utprøver. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverbivurdert PFS og ORR. Ytterligere prespesifiserte undergruppeanalyser ble utført for å evaluere effekten på PD-L1-ekspresjon i tumor ved forhåndsdefinerte nivåer på 1 %, 5 % og 10 %.

Prestudie tumorvevsprøver ble systematisk innsamlet før randomisering for å kunne utføre forhåndsplanlagte analyser av effekt i henhold til PD-L1-ekspresjon i tumor. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved hjelp av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Karakteristikk ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 60 år (variasjon: 28-83) med 31 % ≥ 65 år og 5 % ≥ 75 år, 83 % var menn og 83 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus score var 0 (20 %) eller 1 (78 %) ved baseline. 77 % var tidligere/nåværende røykere, 90 % hadde sykdom i stadium IV, 66 % hadde to eller flere lesjoner, 45 %, 34 % og 20 % hadde fått henholdsvis 1, 2 eller 3 eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer, og 25 % hadde positiv HPV-16-status.

Med en minimums oppfølgingsperiode på 11,4 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med utprøvers valg. Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 23. Effekteresultater er vist i tabell 34.

Figur 23: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209141)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab	240	169	132	98	76	45	27	12	3
Utprøvers valg	121	88	51	32	22	9	4	3	0

- Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 184/240), median og 95 % KI: 7,72 (5,68, 8,77)
 ---▲--- Utprøvers valg (hendelser: 105/121), median og 95 % KI: 5,06 (4,04, 6,24)

Tabell 34: Effekteresultater (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	utprøvers valg (n = 121)
Total overlevelse		
Hendelser	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Hasard ratio ^a		0,71
(95 % KI)		(0,55, 0,90)
p-verdi ^b		0,0048
Median (95 % KI) (måneder)	7,72 (5,68, 8,77)	5,06 (4,04, 6,24)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	56,5 (49,9, 62,5)	43,0 (34,0, 51,7)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	34,0 (28,0, 40,1)	19,7 (13,0, 27,3)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder	21,5 (16,2, 27,4)	8,3 (3,6, 15,7)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Hasard ratio		0,87
95 % KI		(0,69, 1,11)
p-verdi		0,2597
Median (95 % KI) (måneder)	2,04 (1,91, 2,14)	2,33 (1,97, 3,12)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	21,0 (15,9, 26,6)	11,1 (5,9, 18,3)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	9,5 (6,0, 13,9)	2,5 (0,5, 7,8)

	nivolumab (n = 240)	utprøvers valg (n = 121)
Bekreftet objektiv respons^c	32 (13,3 %)	7 (5,8 %)
(95 % KI)	(9,3, 18,3)	(2,4, 11,6)
Odds ratio (95 % KI)	2,49 (1,07, 5,82)	
Fullstendig respons (CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Delvis respons (PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabil sykdom (SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Avledet fra en stratifisert proporsjonal hasardmodell.

^b P-verdi er avledet fra en log-rank test stratifisert etter tidligere cetuksimab. Det tilsvarende signifikansnivået for effektgrensen til O'Brien-Flemings multippel testprosedyre er 0,0227.

^c I nivolumab-gruppen hadde to pasienter med CR og syv pasienter med PR PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 %.

Kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor ble målt hos 67 % av pasientene i nivolumab-gruppen og hos 82 % av pasientene i gruppen med utprøvers valg. PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor var jevnt fordelt mellom de to behandlingsgruppene (nivolumab vs. utprøvers valg) ved hvert av de forhåndsdefinerte PD-L1-ekspresjonsnivåene i tumor på ≥ 1 % (55 % vs. 62 %), ≥ 5 % (34 % vs. 43 %) eller ≥ 10 % (27 % vs. 34 %).

Pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ved alle forhåndsdefinerte ekspresjonsnivåer i nivolumab-gruppen viste større sannsynlighet for bedre overlevelse sammenlignet med utprøvers valg. Størrelsen av nytteeffekten på OS var konsistent for PD-L1-ekspresjonsnivåer på ≥ 1 %, ≥ 5 % eller ≥ 10 % (se tabell 35).

Tabell 35: OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor (CA209141)

PD-L1-ekspresjon	nivolumab	utprøvers valg	
OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor			
	Antall hendelser (antall pasienter)		Ustratifisert hasard ratio (95 % KI)
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54, 1,29)
≥ 1 %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37, 0,77)
≥ 5 %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32, 0,80)
≥ 10 %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34, 0,95)

I en post-hoc eksplorativ analyse med en ikke-validert analysemetode, ble PD-L1-ekspresjon i både tumorceller og tumorassosierte immunceller (TAIC) analysert i sammenheng med størrelsen på behandlingseffekten av nivolumab sammenlignet med utprøvers valg. Denne analysen viste at ikke bare PD-L1-ekspresjon i tumorceller, men også PD-L1-ekspresjon i TAIC, så ut til å være assosiert med nytteeffekt fra nivolumab relativt til utprøvers valg (se tabell 36). Grunnet det lave antallet pasienter i undergruppene og analysens eksplorative karakter, kan det ikke trekkes noen definitive konklusjoner fra dataene.

Tabell 36: Effekt etter PD-L1-ekspressjon i tumorceller og TAIC (CA209141)

	Median OS ^a (måneder)		Median PFS ^a (måneder)		ORR (%)	
	HR ^b (95 % KI)		HR ^b (95 % KI)		(95 % KI) ^c	
	nivolumab	utprøvers valg	Nivolumab	utprøvers valg	nivolumab	utprøvers valg
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC rikelig^d (61 nivolumab, 47 utprøvers valg)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28, 0,67)		0,48 (0,31, 0,75)		(10,6, 31,8)	(0, 7,5)
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC begrenset^d (27 nivolumab, 14 utprøvers valg)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44, 1,80)		0,93 (0,46, 1,88)		(2,4, 29,2)	(0,2, 33,9)
PD-L1 < 1 %, PD-L1+ TAIC rikelig^d (43 nivolumab, 25 utprøvers valg)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38, 1,18)		0,96 (0,55, 1,67)		(8,4, 33,4)	(2,5, 31,2)
PD-L1 < 1 %, PD-L1+ TAIC begrenset^d (27 nivolumab, 10 utprøvers valg)	3,71	4,85	1,84	2,12	3,7	10,0
	1,09 (0,50, 2,36)		1,91 (0,84, 4,36)		(< 0,1, 19,0)	(0,3, 44,5)

^a OS og PFS ble estimert ved bruk av Kaplan-Meier-metoden.

^b Hasard ratio i hver undergruppe avledet fra en Cox proporsjonal hasardmodell med behandling som eneste kovariat.

^c Konfidensintervall for ORR beregnet ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

^d PD-L1+ TAIC i tumorens mikromiljø ble kvalitativt vurdert, og karakterisert som «tallrikt», «intermediært» og «begrenset» basert på patologens vurdering. Gruppene «tallrikt» og «intermediært» ble slått sammen til å definere gruppen «rikelig».

Pasienter med utprøverbasert utgangspunkt for orofarynkskreft ble testet for HPV (bestemt ved p16 immunhistokjemi [IHC]). Nytteeffekten på OS ble sett uavhengig av HPV-status (HPV-positiv: HR = 0,63; 95 % KI: 0,38, 1,04, HPV-negativ: HR = 0,64; 95 % KI: 0,40, 1,03 og ikke kjent HPV: HR = 0,78; 95 % KI: 0,55, 1,10).

Pasientrapporterte utfall (PRO) ble vurdert ved bruk av EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 og 3-nivå EQ-5D. I løpet av 15 uker med oppfølging, utviste pasienter behandlet med nivolumab stabile PRO, mens de som fikk behandling med utprøvers valg utviste signifikant nedgang i funksjon (f.eks. fysisk, rolle, sosial) og helsestatus, samt økning i symptomatologi (f.eks. fatigue, dyspné, tap av appetitt, smerter, sensoriske vansker, vansker med sosial kontakt). PRO-data bør tolkes med forsiktighet i konteksten av det åpne studiedesignet.

Avansert urotelialt karsinom

Randomisert, åpen fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi (CA209901)

Sikkerheten og effekten av nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin etterfulgt av nivolumab som monoterapi ble evaluert i en randomisert, åpen studie CA209901 hos cisplatin-kvalifiserte pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom. Studien omfattet pasienter (18 år eller eldre) med histologisk eller cytologisk påvist metastatisk eller kirurgisk inoperabelt overgangscellekarsinom (TCC) i urotelet som involverer nyrebekken, urinleder, blære eller urinrør, og som var kvalifisert for cisplatin og gemcitabin. Mindre histologiske varianter (< 50 % totalt) var akseptable (TCC må ha vært den dominerende histologien). Alle pasientene måtte ha målbar sykdom

ved hjelp av computertomografi (CT) eller magnetisk resonanstomografi (MR) i henhold til RECIST 1.1-kriteriene. Ingen tidligere systemisk kreftbehandling for metastatisk eller kirurgisk inoperabelt urotelialt karsinom var tillatt. Tidligere neoadjuvant kjemoterapi eller tidligere adjuvant platinabasert kjemoterapi etter radikal cystektomi var tillatt så lenge tilbakefallet av sykdommen fant sted ≥ 12 måneder etter avsluttet behandling. Tidligere intravesikal terapi var tillatt dersom den var avsluttet minst 4 uker før studiestart. Kurativt rettet strålebehandling (med eller uten kjemoterapi) var tillatt dersom behandlingen var avsluttet ≥ 12 måneder før inklusjon. Palliativ strålebehandling var tillatt så lenge den var avsluttet minst 2 uker før behandlingen.

Totalt 608 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin (n = 304) eller cisplatin og gemcitabin (n = 304). Randomiseringen ble stratifisert etter tumorens PD-L1-status (≥ 1 % vs. < 1 % eller ubestemt) og levermetastaser (ja vs. nei). Median alder var 65 år (variasjon: 32 til 86 år) med 51 % av pasientene ≥ 65 år og 12 % av pasientene ≥ 75 år. 23 % var av asiatisk opprinnelse, 72 % var av europeisk opprinnelse, 0,3 % var av afrikansk opprinnelse, 77 % var menn og 23 % var kvinner. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (53 %) eller 1 (46 %). Pasienter i armen med nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin ble behandlet med nivolumab 360 mg hver tredje uke i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin i opptil 6 sykluser, hvorefter pasientene fikk nivolumab som monoterapi 480 mg hver 4. uke i totalt opptil 24 måneder. Pasientene fikk gemcitabin i en dose på 1000 mg/m² i.v. over 30 minutter på dag 1 og 8 i den 3 ukers behandlingssyklusen, og cisplatin i en dose på 70 mg/m² i.v. over 30 til 120 minutter på dag 1 i den 3 ukers behandlingssyklusen. Totalt 92 pasienter (49 i armen med nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin og 43 i armen med cisplatin og gemcitabin) byttet fra cisplatin til karboplatin etter minst én syklus med cisplatin.

Studien viste en statistisk signifikant fordel i OS og PFS for pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin sammenlignet med cisplatin og gemcitabin alene. Effekteresultater er vist i tabell 37 og figur 24 og 25.

Tabell 37: Effekteresultater (CA209901)

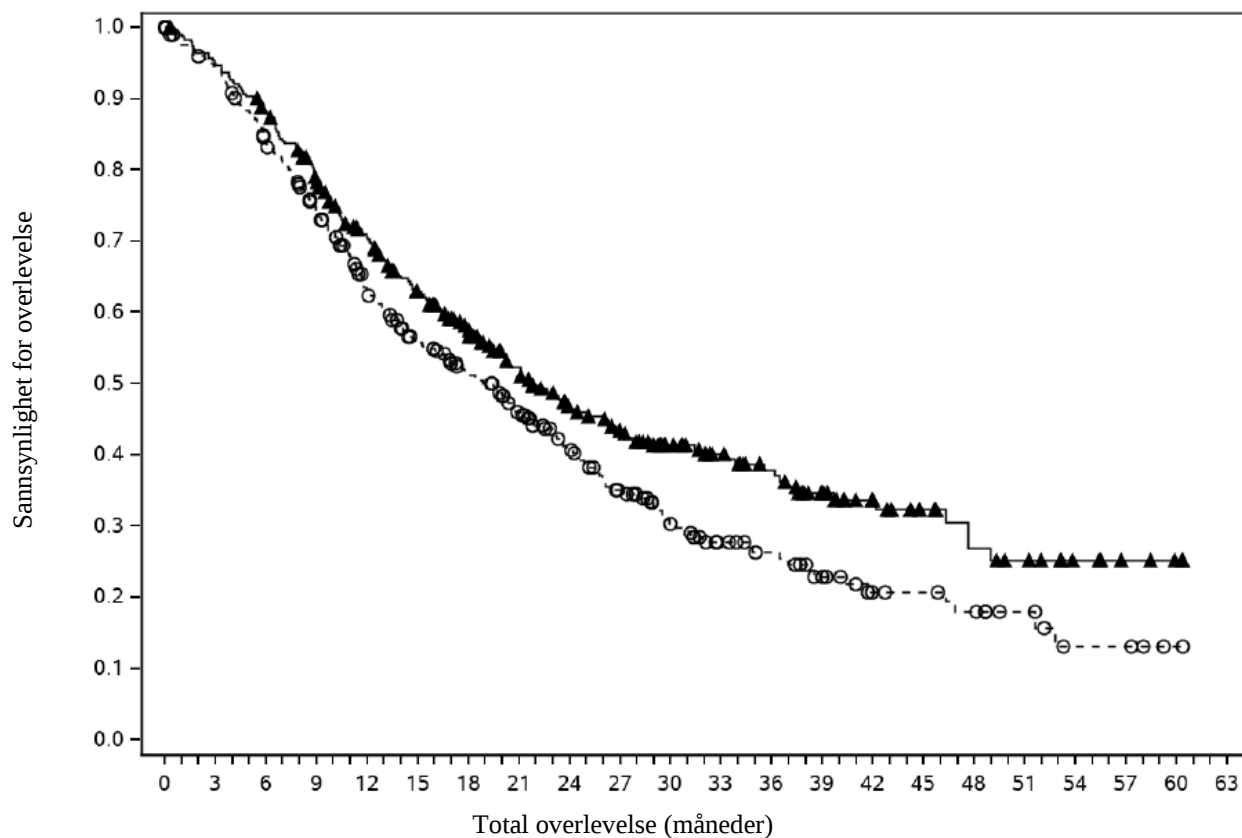
	nivolumab og kjemoterapi med cisplatin-gemcitabin (n = 304)	kjemoterapi med cisplatin-gemcitabin (n = 304)
Total overlevelse^a		
Hendelser	172 (56,6)	193 (63,5)
Median (måneder) (95 % KI)	21,7 (18,6, 26,4)	18,9 (14,7, 22,4)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,78 (0,63, 0,96)	
p-verdi ^c	0,0171	
Progresjonsfri overlevelse^a		
Hendelser	211 (69,4)	191 (62,8)
Median (måneder) (95 % KI)	7,92 (7,62, 9,49)	7,56 (6,05, 7,75)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,72 (0,59, 0,88)	
p-verdi ^c	0,0012	
Objektiv responsrate		
Respondere	175 (57,6)	131 (43,1)
(95 % KI)	(51,8, 63,2)	(37,5, 48,9)

^a Basert på KaplanMeier-estimer

^b Stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell.

^c 2-sidig p-verdi fra stratifisert log-rank-test.

Figur 24: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209901)



Antall personer med risiko

Nivolumab + kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin

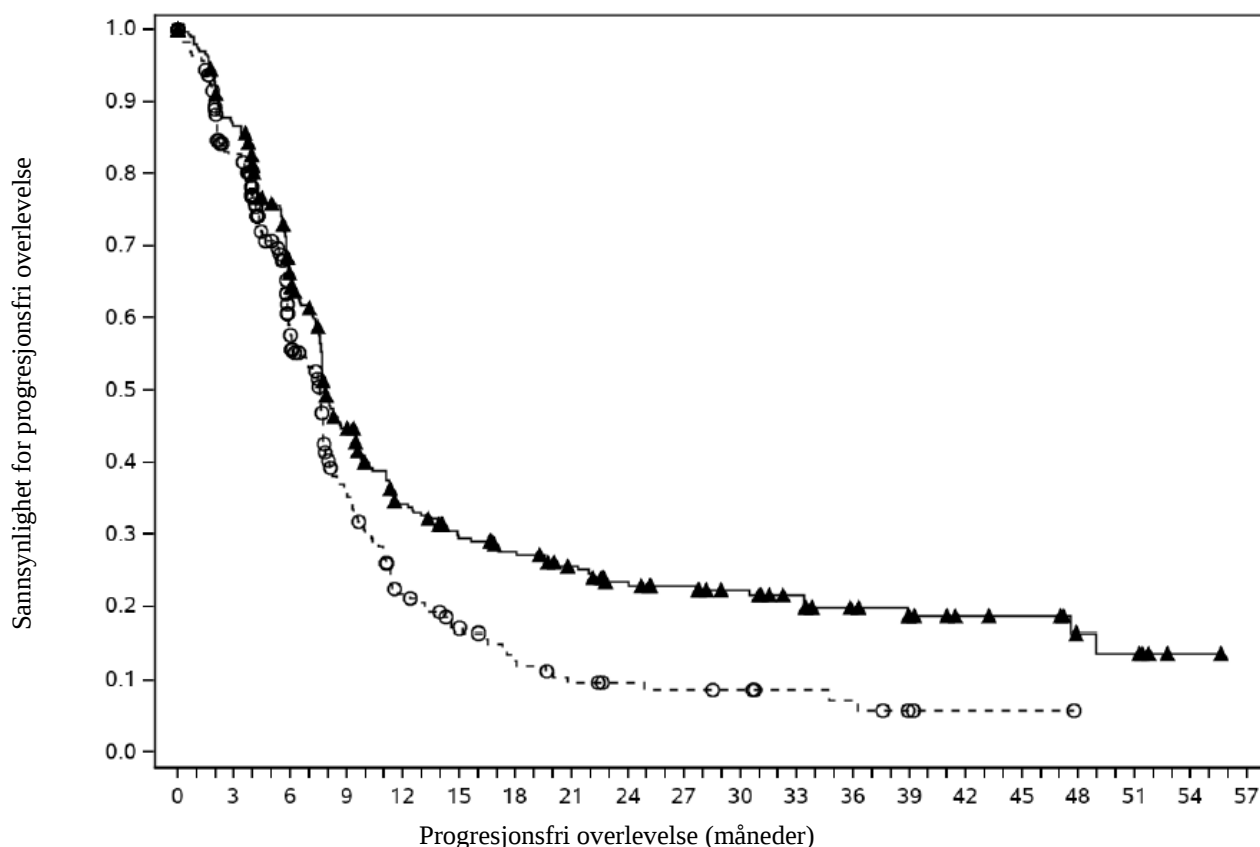
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

---▲--- Nivolumab + kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin (hendelser: 172/304), median og 95 % KI: 21,72 (18,63, 26,38)

---○--- Kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin (hendelser: 193/304), median og 95 % KI: 18,85 (14,72, 22,44)

Basert på cut-off for kliniske data: 09. mai 2023, oppfølging i minimum 7,4 måneder

Figur 25: Kaplan-Meier-kurver for PFS (CA209901)



Antall personer med risiko

Nivolumab + kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

---▲--- Nivolumab + kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin (hendelser: 211/304), median og 95 % KI: 7,92 (7,62, 9,49)

---○--- Kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin (hendelser: 191/304), median og 95 % KI: 7,56 (6,05, 7,75)

Basert på cut-off for kliniske data: 09. mai 2023, oppfølging i minimum 7,4 måneder

Primæranalysen for PFS inkluderte korrigering for ny behandling mot kreft før sykdomsprogresjon (tabell 37). Resultatene for PFS med eller uten sensurering for ny behandling mot kreft før sykdomsprogresjon var konsistente.

Åpen fase 2-studie (CA209275)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom ble evaluert i en åpen, multisenter, enkeltarmet fase 2-studie (CA209275).

Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde opplevd sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi mot avansert eller metastatisk sykdom, eller som hadde opplevd sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter neoadjuvant eller adjuvant behandling med platinabasert kjemoterapi. Pasientene hadde ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1, og ble inkludert uten hensyn til PD-L1-status. Pasienter med aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien. Pasienter som tidligere hadde fått mer enn to linjer med kjemoterapi, med levermetastaser, ble ekskludert.

Totalt 270 pasienter som fikk nivolumab 3 mg/kg gitt intravenøst over 60 minutter hver 2. uke med en oppfølging på minimum 8,3 måneder ble evaluert for effekt. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk

nytte ble observert eller inntil behandlingen ikke lenger ble tolerert. De første tumorvurderingene ble utført 8 uker etter oppstart av behandling og fortsatte hver 8. uke frem til uke 48, og deretter hver 12. uke inntil det som inntraff senest av sykdomsprogresjon eller behandlingsavslutning. Tumorvurderinger fortsatte etter behandlingsavslutning hos pasienter som avsluttet behandlingen av andre grunner enn progresjon. Behandling utover innledende utprøvervurdert RECIST versjon 1.1-definert progresjon var tillatt hvis pasienten hadde klinisk nytte, ikke hadde hurtig sykdomsprogresjon og tolererte studielegemidlet, som vurdert av utprøver. Det primære effektendepunktet var ORR, som vurdert av BICR. Ytterligere effektmål inkluderte responsvarighet, PFS og OS.

Median alder var 66 år (varierte fra 38 til 90), hvorav 55 % var ≥ 65 år og 14 % ≥ 75 år. Flertallet av pasientene var hvite (86 %) og menn (78 %). ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (54 %) eller 1 (46 %).

Tabell 38: Effekresultater (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)	
Bekreftet objektiv respons	54 (20,0 %)	
(95 % KI)	(15,4, 25,3)	
Fullstendig respons (CR)	8 (3,0 %)	
Delvis respons (PR)	46 (17,0 %)	
Stabil sykdom (SD)	60 (22,2 %)	
Median varighet av respons^b		
Måneder (variasjon)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)	
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	1,9 (1,6, 7,2)	
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser (%)	216 (80)	
Median (95 % KI) måneder	2,0 (1,9, 2,6)	
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	26,1 (20,9, 31,5)	
Total overlevelse^c		
Hendelser (%)	154 (57)	
Median (95 % KI) måneder	8,6 (6,05, 11,27)	
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	41,0 (34,8, 47,1)	
PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor		
	< 1 %	≥ 1 %
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)		
	16 % (10,3, 22,7) n=146	25 % (17,7, 33,6) n=124
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)		
	10,4 (3,7, 12,0 ⁺)	Ikke nådd (1,9 ⁺ , 12,0 ⁺)
Progresjonsfri overlevelse		
Median (95 % KI) måneder	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
Total overlevelse		
Median (95 % KI) måneder	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, NE)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

“+” betegner en korrigert observasjon.

^a Median oppfølging 11,5 måneder.

^b Usikre data på grunn av begrenset varighet av respons.

^c Inkluderte 4 legemiddelrelaterte dødsfall: 1 pneumonitt, 1 akutt respirasjonssvikt, 1 respirasjonssvikt og 1 kardiovaskulær svikt.
NE: ikke estimerbart

Resultater fra post-hoc eksplorative analyser indikerer at hos pasienter med lav (f.eks. < 1 %) til ingen PD-L1-ekspresjon i tumor, kan andre pasientkarakteristika (f.eks. levermetastaser, viscerale metastaser, hemoglobin ved baseline < 10 g/dl og ECOG-funksjonsstatus = 1) bidra til det kliniske utfallet.

Åpen fase 1/2-studie (CA209032)

CA209032 var en åpen multikohort fase 1/2-studie som inkluderte en kohort med 78 pasienter (inkludert 18 deltagere som fikk planlagt cross-over-behandling med nivolumab 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg) med tilsvarende inklusjonskriterier som studie CA209275, som fikk nivolumab som monoterapi 3 mg/kg mot urotelialt karsinom. Ved oppfølging ved minimum 9 måneder var utprøvervurdert bekreftet ORR 24,4 % (95 % KI: 15,3, 35,4). Median varighet av respons ble ikke nådd (varierte fra 4,4 til 16,6⁺ måneder). Median OS var 9,7 måneder (95 % KI: 7,26, 16,16), og estimerte OS-rater var 69,2 % (KI: 57,7, 78,2) ved 6 måneder og 45,6 % (KI: 34,2, 56,3) ved 12 måneder.

Adjuvant behandling av urotelialt karsinom

Randomisert fase 3-studie av adjuvant nivolumab vs. placebo (CA209274)

Sikkerhet og effekt av nivolumab som monoterapi til adjuvant behandling av urotelialt karsinom ble evaluert i en multisenter, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209274). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som har gjennomgått radikal reseksjon av muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med opprinnelse i blæren eller øvre urinveier (nyrebekken eller urinleder) og med høy risiko for tilbakefall. Patologiske kriterier for MIUC-stadium som definerer høyrisikopasienter var ypT2-ypT4a eller ypN⁺ for voksne pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin, og pT3-pT4a eller pN⁺ for voksne pasienter som ikke fikk neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin og som ikke var kvalifisert for eller som fikk avslått adjuvant kjemoterapi med cisplatin. Studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-status, som hadde en ECOG-funksjonsscore på 0 eller 1 (en ECOG PS på 2 var tillatt for pasienter som ikke var kvalifisert for neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin). PD-L1-ekspresjon i tumorceller ble bestemt ved bruk av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse. Studien ekskluderte pasienter med aktiv, kjent eller mistenkt autoimmun sykdom, pasienter som hadde blitt behandlet med kjemoterapi, strålebehandling, biologiske legemidler mot kreft, intravesikal terapi eller legemiddelbehandling i klinisk studie innen 28 dager etter første administrering av studiebehandlingen.

Totalt 709 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 240 mg (n = 353) hver 2. uke eller placebo (n = 356) hver 2. uke inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet under behandlingen, i høyst 1 år. Av disse hadde 282 pasienter PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %, 140 i nivolumab-armen og 142 i placebo-armen. Randomisering ble stratifisert etter patologisk nodalstatus (N⁺ vs. N0/x med < 10 knuter fjernet vs. N0 med ≥ 10 knuter fjernet), PD-L1-ekspresjon i tumorceller (≥ 1 % vs. < 1 %/ubestemt), og bruk av neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin. Vurdering av tumorbilder skulle utføres hver 12. uke fra datoen for første dose til uke 96, så hver 16. uke fra uke 96 til uke 160, deretter hver 24. uke inntil tilbakefall utenfor urotelialkanalen eller inntil behandling ble avbrutt (det som inntreffer senest) etter høyst 5 år. De primære effektendepunktene var sykdomsfri overlevelse (DFS) hos alle randomiserte pasienter og DFS hos randomiserte pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %. DFS ble definert som tidsrommet mellom dato for randomisering og dato for første dokumenterte tilbakefall vurdert av utprøveren (lokal urotelialkanal, lokal utenfor urotelialkanal eller distal), eller død (uavhengig av årsak), avhengig av hva som inntraff først. Sekundære effektendepunkter inkluderte total overlevelse (OS).

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert på tvers av behandlingsgruppene. Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %, var median alder 66 år (variasjon: 34 – 92 år), 76 % var menn og 76 % var hvite. Åttito prosent hadde muskelinvasiv blærekreft (MIBC), 18 % hadde urotelialt karsinom i øvre urinveier (UTUC) (nyrebekken og urinleder), 42 % av pasientene fikk tidligere cisplatin i neoadjuvant setting, 45 % av pasientene var N⁺ ved radikal reseksjon. Pasientene hadde

ECOG-funksjonsstatus på 0 (61 %), 1 (37 %) eller 2 (2 %), og 7 % av pasientene hadde hemoglobin < 10 g/dl.

Ved den primære forhåndsspesifiserte interimanalysen hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 % (minimumsoppfølging i 6,3 måneder og median oppfølging i 22,1 måneder for nivolumab-armen), viste studien en statistisk signifikant forbedring i DFS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med placebo. Median DFS som bestemt av utprøver ble ikke nådd (95 % KI: 21,19, NR) for nivolumab vs. 8,41 måneder (95 % KI: 5,59, 21,19) for placebo, HR 0,55 (98,72 % KI: 0,35, 0,85), p-verdi = 0,0005. Primæranalysen av DFS inkluderte korrigering for ny behandling mot kreft. Resultatene for DFS med og uten korrigering for ny behandling mot kreft var konsistente.

I en oppdatert deskriptiv DFS-analyse hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 % (minimumsoppfølging i 11,4 måneder og median oppfølging i 25,5 måneder for nivolumab-armen), ble DFS-forbedring bekreftet.

Effektresultater fra denne deskriptive oppdaterte analysen er vist i tabell 39 og figur 26.

Tabell 39: Effektresultater hos pasienter med PD-L1 i tumorceller ≥ 1 % (CA209274)

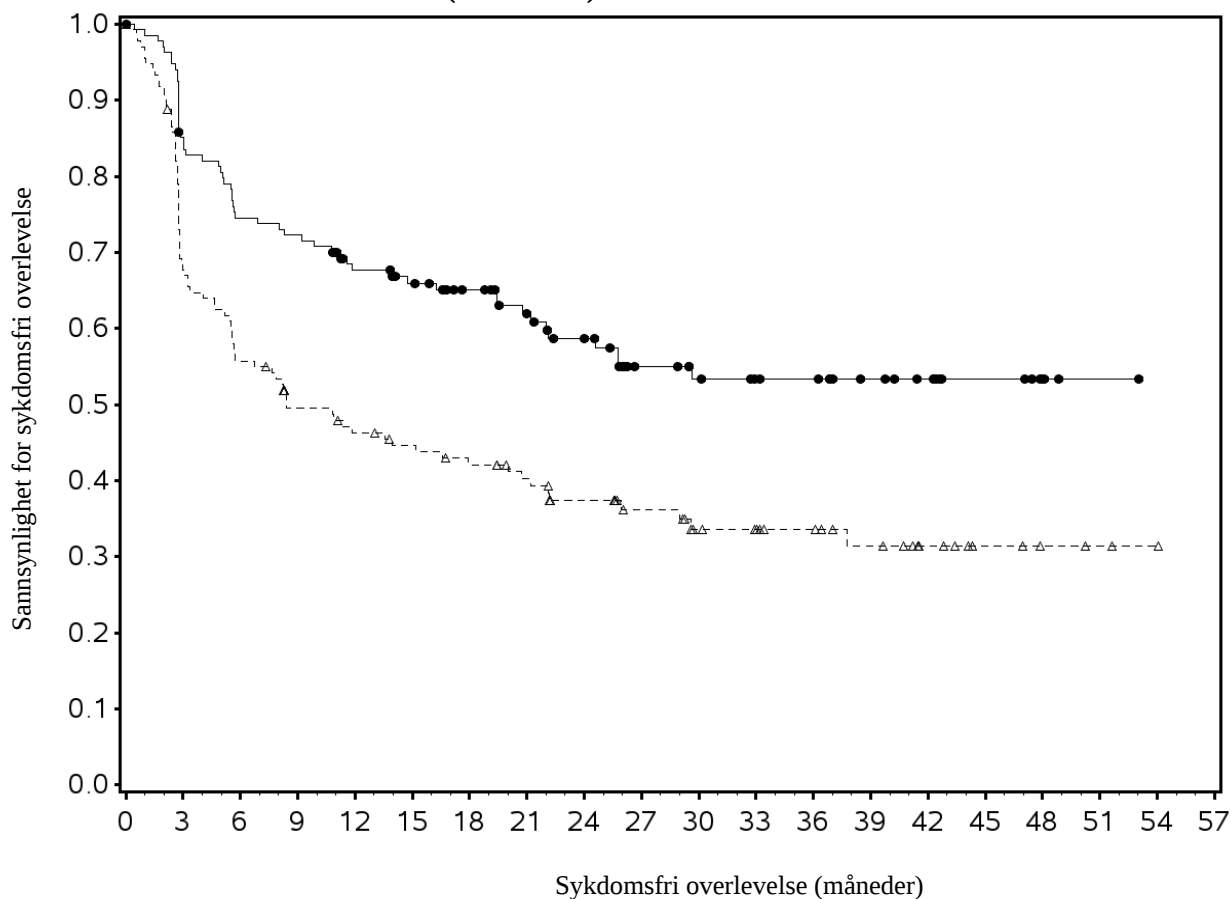
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Sykdomsfri overlevelse	Minimum oppfølging 11,4 måneder	
Hendelser (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Hasardratio (95 % KI) ^a	0,53 (0,38, 0,75)	
Median (95 % KI) (måneder) ^b	NR (22,11, NE)	8,41 (5,59, 20,04)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NR: ikke nådd, NE: ikke estimerbart.

^a Stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell. Hasard Ratio er nivolumab over placebo.

^b Basert på Kaplan-Meier estimer.

Figur 26: Kaplan-Meier-kurver for DFS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 % (CA209274)



Antall personer med risiko

Placebo

142 90 74 62 57 53 49 44 36 29 23 21 18 14 9 5 3 2 1 0

Nivolumab

140 113 99 96 85 75 67 58 50 38 33 30 29 22 19 8 3 1 0 0

---△--- Placebo (hendelser: 85/142), median og 95 % KI: 8,41 (5,59, 20,04)

—■— Nivolumab (hendelser: 56/140), median og 95 % KI: N.A. (22,11, N.A.)

Minimum oppfølging 11,4 måneder

Eksplorative forhåndsdefinerte, deskriptive undergruppeanalyser ble utført hos pasienter basert på tidligere neoadjuvant behandling med cisplatin.

I undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 % som tidligere hadde fått cisplatin i forbindelse med neoadjuvant behandling (n = 118), var HR for DFS 0,37 (95 % KI: 0,22, 0,64) med median DFS henholdsvis ikke nådd og 8,41 måneder i nivolumab- og placebo-armene. I undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 % som ikke tidligere fikk cisplatin i forbindelse med neoadjuvant behandling (n = 164), var HR for DFS 0,69 (95 % KI: 0,44, 1,08) med median DFS på henholdsvis 29,67 og 11,37 måneder for nivolumab- og placebo-armene.

dMMR eller MSI-H kolorektal kreft

Åpen studie av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab versus kjemoterapi hos dMMR- eller MSI-H CRC-pasienter som er behandlingsnaive i metastatisk setting

Sikkerhet og effekt av nivolumab 240 mg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg hver 3. uke, i maksimalt 4 doser, etterfulgt av nivolumab monoterapi 480 mg hver 4. uke i førstelinjebehandling av inoperabel eller metastatisk CRC med kjent MSI-H- eller dMMR-status i tumoren, ble evaluert i en randomisert, flerarmet, åpen fase 3-studie (CA2098HW). Behandlingsarmene i studien inkluderte nivolumab som monoterapi, nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, eller kjemoterapi etter

utprøverens valg. MSI-H- eller dMMR-tumorstatus ble bestemt i samsvar med lokal standardpraksis ved bruk av PCR-, NGS- eller IHC-analyser. Sentral vurdering av MSI-H-status ved hjelp av PCR (Idylla MSI)-test og dMMR-status ved hjelp av IHC (Omnis MMR)-test ble utført retrospektivt på tumorprøver fra pasienter som ble brukt til lokal bestemmelse av MSI-H/dMMR-status. Pasienter med bekreftet MSI-H/dMMR-status ved hjelp av en av de to sentrale testene utgjorde den primære effektpopulasjonen. Pasienter med hjernemetastaser som var symptomatiske, hadde aktiv autoimmun sykdom, brukte systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva eller som hadde blitt behandlet med sjekkpunkthemmere, ble ekskludert fra studien. Randomiseringen ble stratifisert etter tumorens lokalisering (høyre vs. venstre). Pasienter som ble randomisert til kjemoterapiarmen, kunne få kombinasjonen nivolumab pluss ipilimumab ved progresjon vurdert ved BICR.

Totalt 303 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom ble randomisert til studien, inkludert 202 pasienter til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, og 101 pasienter til kjemoterapi. Av disse hadde 255 sentralt bekreftet MSI-H/dMMR-status, 171 i nivolumab i kombinasjon med ipilimumab-armen og 84 i kjemoterapiarmen. Pasientene i nivolumab- pluss ipilimumab-armen fikk nivolumab 240 mg hver 3. uke i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg hver 3. uke i maksimalt 4 doser, etterfulgt av monoterapi med nivolumab 480 mg hver 4. uke. Pasientene i kjemoterapiarmen fikk: mFOLFOX6 (oksaliplatin, leukovorin og fluorouracil) med eller uten enten bevacizumab eller cetuximab: Oksaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m² og fluorouracil 400 mg/m² bolus etterfulgt av fluorouracil 2400 mg/m² over 46 timer hver 2. uke. Bevacizumab 5 mg/kg eller cetuximab 500 mg/m² administrert før mFOLFOX6 hver 2. uke; eller FOLFIRI (irinotekan, leukovorin og fluorouracil) med eller uten enten bevacizumab eller cetuximab: Irinotekan 180 mg/m², leukovorin 400 mg/m² og fluorouracil 400 mg/m² bolus og fluorouracil 2400 mg/m² over 46 timer hver 2. uke. Bevacizumab 5 mg/kg eller cetuximab 500 mg/m² administrert før FOLFIRI hver 2. uke. Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, eller med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab i opptil 24 måneder. Pasientene som seponerte kombinasjonsbehandlingen på grunn av bivirkninger relatert til ipilimumab fikk anledning til å fortsette med nivolumab som monoterapi. Tumorvurderinger i henhold til RECIST v1.1 ble utført hver 6. uke de første 24 ukene, deretter hver 8. uke frem til uke 96, deretter hver 16. uke frem til uke 146, og deretter hver 24. uke.

Baselinekarakteristikker for alle randomiserte pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk sykdom var: median alder 63 år (variasjon: 21 til 87 år), hvor 46 % $\geq$ 65 år og 18 % $\geq$ 75 år; 46 % var menn og 86 % var av hvit avstamning. Funksjonsstatus for ECOG ved baseline var 0 (54 %) og $\geq$ 1 (46 %); tumorlokalisasjon var høyresidig eller venstresidig for henholdsvis 68 % og 32 % av pasientene; og 39 pasienter hadde bekreftet Lynch syndrom blant de 223 pasientene med kjent status. Baseline-karakteristikkene til pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk sykdom og sentralt bekreftet MSI-H/dMMR var konsistente med alle randomiserte tidligere ubehandlede pasienter. Blant de 101 pasientene som ble randomisert til å få kjemoterapi, fikk 88 kjemoterapi i henhold til protokollen, inkludert oksaliplatinholdige regimer (58 %) og irinotekanholdige regimer (42 %). I tillegg fikk 66 pasienter et målrettet legemiddel, enten bevacizumab (64 %) eller cetuximab (11 %).

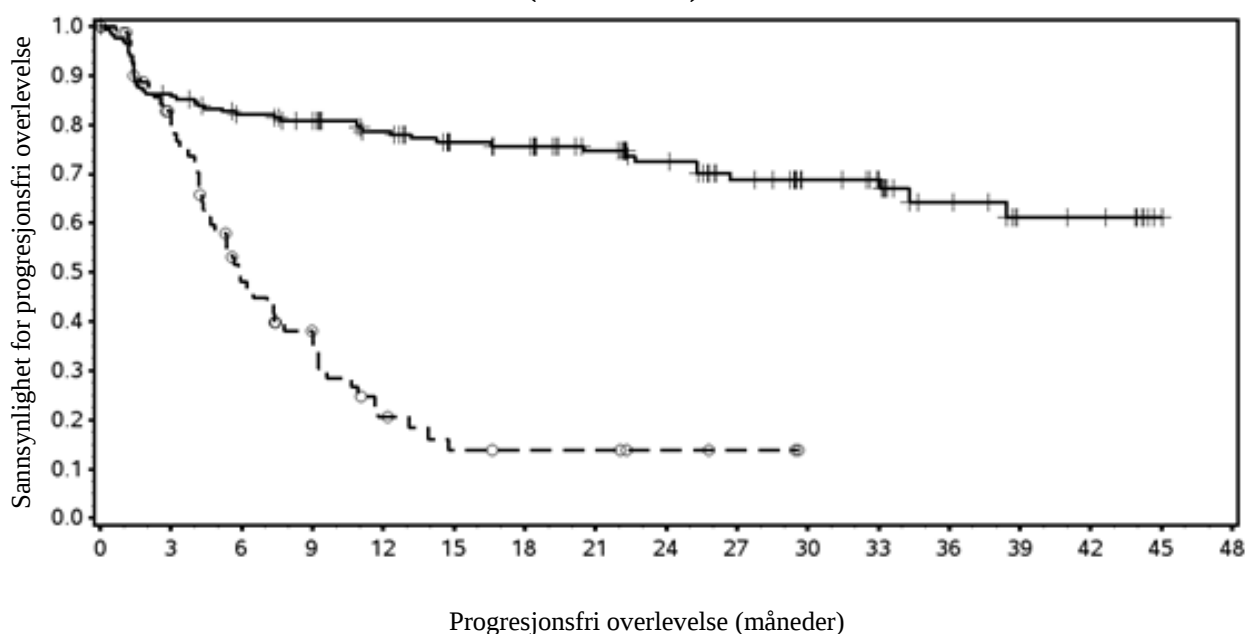
Et primært effektmål i studien var BICR-vurdert PFS i henhold til RECIST 1.1. Ytterligere effektmål inkluderte ORR vurdert av BICR, OS og varighet av respons.

Studien møtte det primære endepunktet ved den planlagte interimanalysen, og viste en statistisk signifikant forbedring i BICR-vurdert PFS for pasienter med sentralt bekreftet MSI-H/dMMR i nivolumab i kombinasjon med ipilimumab-armen sammenlignet med kjemoterapiarmen. De BICR-vurderte PFS-resultatene er presentert i tabell 40 og figur 27. På tidspunktet for denne interimanalysen var de andre endepunktene, inkludert dataene fra nivolumab-monoterapiarmen, ikke testet på grunn av testhierarkiet.

Tabell 40: Effekteresultater i førstelinje MSI-H/dMMR sentralt bekreftet CRC (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	kjemoterapi (n = 84)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	48 (28 %)	52 (62 %)
Hasard ratio	0,21	
95 % KI	(0,14, 0,32)	
p-verdi ^b	< 0,0001	
Median (95 % KI) (måneder)	NR (38,4, NR)	5,9 (4,4, 7,8)
a Median oppfølgingstid på 31,5 måneder (variasjon: 6,1 til 48,4 måneder).		
b Basert på stratifisert 2-sidet log-rank test.		

Figur 27: Kaplan-Meier-kurve for PFS hos førstelinjepasienter med MSI-H/dMMR sentralt bekreftet CRC (CA2098HW)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Kjemoterapi

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 48/171), median og 95 % KI: N.A. (38,44, N.A.)

--- O --- Kjemoterapi (hendelser: 52/84), median og 95 % KI: 5,85 (4,37, 7,79)

Åpen studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved dMMR eller MSI-H CRC hos pasienter som tidligere har fått fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg til behandling av dMMR eller MSI-H metastatisk CRC ble evaluert i en åpen, multisenter, enkeltarmet fase 2-studie (CA209142).

Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med dMMR- eller MSI-H-status som var fastsatt lokalt, som hadde sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med fluoropyrimidin og oksaliplatin eller irinotekan, eller var intolerante overfor disse behandlingene. Pasienter som hadde sin siste foregående behandling i adjuvant setting skulle ha hatt progresjon ved eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi. Pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1 og ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. Pasienter med aktive hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien.

Totalt 119 pasienter ble behandlet med nivolumab 3 mg/kg administrert intravenøst over 60 minutter i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg administrert intravenøst over 90 minutter hver 3. uke for 4 doser etterfulgt av nivolumab monoterapi 3 mg/kg hver 2. uke. Behandlingen fortsatte så lenge det ble observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger ble tolerert. Vurderinger av tumor ble utført i henhold til RECIST versjon 1.1 hver sjette uke de første 24 ukene og deretter hver 12. uke. Det primære effektendepunktet var utprøvervurdert ORR. Sekundære effektendepunkter var BICR-vurdert ORR og sykdomskontrollrate. Analyse av ORR inkluderte varighet av og tid til respons. Eksplorative effektendepunkter inkluderte PFS og OS.

Median alder var 58 år (varierte fra 21 til 88) med 32 % $\geq$ 65 år og 9 % $\geq$ 75 år, 59 % var menn og 92 % var hvite. Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (45 %) eller 1 (55 %), 25 % av pasientene hadde BRAF-mutasjoner, 37 % hadde KRAS-mutasjoner og 12 % hadde ukjent mutasjonsstatus. Av de 119 behandlede pasientene hadde 109 fått tidligere fluoropyrimidinbasert kjemoterapi i metastatisk setting og 9 i adjuvant setting. Før inklusjon i studien hadde 118 (99 %) av de 119 behandlede pasientene fått fluorouracil, 111 (93 %) hadde fått oksaliplatin og 87 (73 %) hadde fått irinotekan som en del av tidligere behandlinger; 82 (69 %) hadde fått tidligere behandling med fluoropyrimidin, oksaliplatin og irinotekan. Tjuetre prosent (23 %), 36 %, 24 % og 16 % hadde fått henholdsvis 1, 2, 3 eller 4 eller flere tidligere behandlinger, og 29 % av pasientene hadde fått en EGFR-hemmer.

Effektresultater (minimum oppfølging 46,9 måneder; median oppfølging 51,1 måneder) er vist i tabell 41.

Tabell 41: Effektresultater (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Bekreftet objektiv respons, n (%)	77 (64,7)
(95 % KI)	(55,4, 73,2)
Fullstendig respons (CR), n (%)	15 (12,6)
Delvis respons (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabil sykdom (SD), n (%)	25 (21,0)
Median varighet av respons	
Måneder (variasjon)	NR (1,4, 58,0+)
Median tid til respons	
Måneder (variasjon)	2,8 (1,1, 37,1)

* ved utprøvervurdering

“+” betegner en korrigert observasjon.

NR = ikke nådd

BICR-vurdert ORR var 61,3 % (95 % KI: 52,0, 70,1), inkludert CR-rate på 20,2 % (95 % KI: 13,4, 28,5), PR-rate på 41,2 % (95 % KI: 32,2, 50,6) og stabil sykdom rapportert hos 22,7 %.

BICR-vurderinger var generelt i samsvar med utprøvervurderingen. Bekreftede responser ble observert uavhengig av BRAF- eller KRAS-mutationsstatus og PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor.

Av 119 pasienter var 11 (9,2 %) pasienter $\geq$ 75 år. Utprøvervurdert ORR hos pasienter $\geq$ 75 år var 45,5 % (95 % KI: 16,7, 76,6).

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Randomisert fase 3-studie av nivolumab monoterapi hos tidligere behandlede pasienter (ONO-4538-24/ CA209473)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 240 mg som monoterapi til behandling av inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC) ble evaluert i en randomisert, kontrollert, åpen fase 3-studie (ONO-4538-24/CA209473). Studien inkluderte voksne pasienter (20 år eller eldre) som var refraktære eller intolerante mot minst et fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonsregime. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor. Pasienter

som var refraktære eller intolerante mot taksanbehandling, hadde hjernemetastaser som var symptomatiske, eller som krevde behandling, hadde autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon og pasienter med tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende til øsofagus (f.eks. aorta eller luftveier), ble ekskludert fra studien.

Totalt 419 pasienter ble randomisert 1:1 til å få enten nivolumab 240 mg administrert intravenøst over 30 minutter hver 2. uke (n = 210), eller utprøvers valg av taksan kjemoterapi: enten docetaxel (n = 65) 75 mg/m² intravenøst hver 3. uke, eller paklitaxel (n = 144) 100 mg/m² intravenøst én gang i uken i 6 uker etterfulgt av én uke uten behandling. Randomiseringen ble stratifisert basert på lokasjon (Japan vs. resten av verden), antall organer med metastase (≤ 1 vs. ≥ 2) og PD-L1-ekspresjon i tumor (≥ 1 % vs. < 1 % eller ubestemt). Behandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon, vurdert av utprøver per RECIST versjon 1.1, eller uakseptabel toksisitet. Vurdering av tumor ble gjennomført hver 6. uke i 1 år, og hver 12. uke deretter. Behandling utover innledende utprøverburdert progresjon var tillatt hos pasienter som fikk nivolumab uten rask progresjon, utprøverburdert nytte, toleranse for behandling, stabil ytelsesstatus, og der behandling etter progresjon ikke ville forsinke en umiddelbar intervensjon for å forhindre alvorlige komplikasjoner assosiert med sykdomsprogresjon (f.eks. hjernemetastase). Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverburdert ORR og PFS. Ytterligere prespesifiserte undergruppeanalyser ble utført for å vurdere effekten ved PD-L1-ekspresjon i tumor ved et forhåndsdefinert nivå på 1 %. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved bruk av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alderen var 65 år (variasjon: 33-87), 53 % var ≥ 65 år, 10 % var ≥ 75 år, 87 % var menn, 96 % var asiatiske og 4 % hvite. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (50 %) eller 1 (50 %).

Med en minimum oppfølging på 17,6 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med utprøvers valg av taksan kjemoterapi. Effekteresultater er vist i tabell 42 og figur 28.

En høyere andel pasienter opplevde død innen de første 2,5 månedene i nivolumab-armen (32/210, 15,2 %) sammenlignet med kjemoterapi-armen (15/209, 7,2 %). Ingen spesifikk(e) faktor(er) assosiert med tidlig død kunne identifiseres.

Tabell 42: Effekteresultater (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	utprøvers valg (n = 209)
Total overlevelse^a		
Hendelser	160 (76 %)	173 (83 %)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,77 (0,62, 0,96)	
p-verdi ^c	0,0189	
Median (95% KI) (måneder)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)
Objektiv responsrate^{d,e}	33 (19,3%)	34 (21,5 %)
(95 % KI)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Fullstendig respons	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Delvis respons	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabil sykdom	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Median varighet og respons (95 % KI) (måneder)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
Progresjonsfri overlevelse^a		
Hendelser	187 (89 %)	176 (84 %)
Median (95 % KI) (måneder)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Hasardratio (95 % KI) ^b	1,1 (0,9, 1,3)	

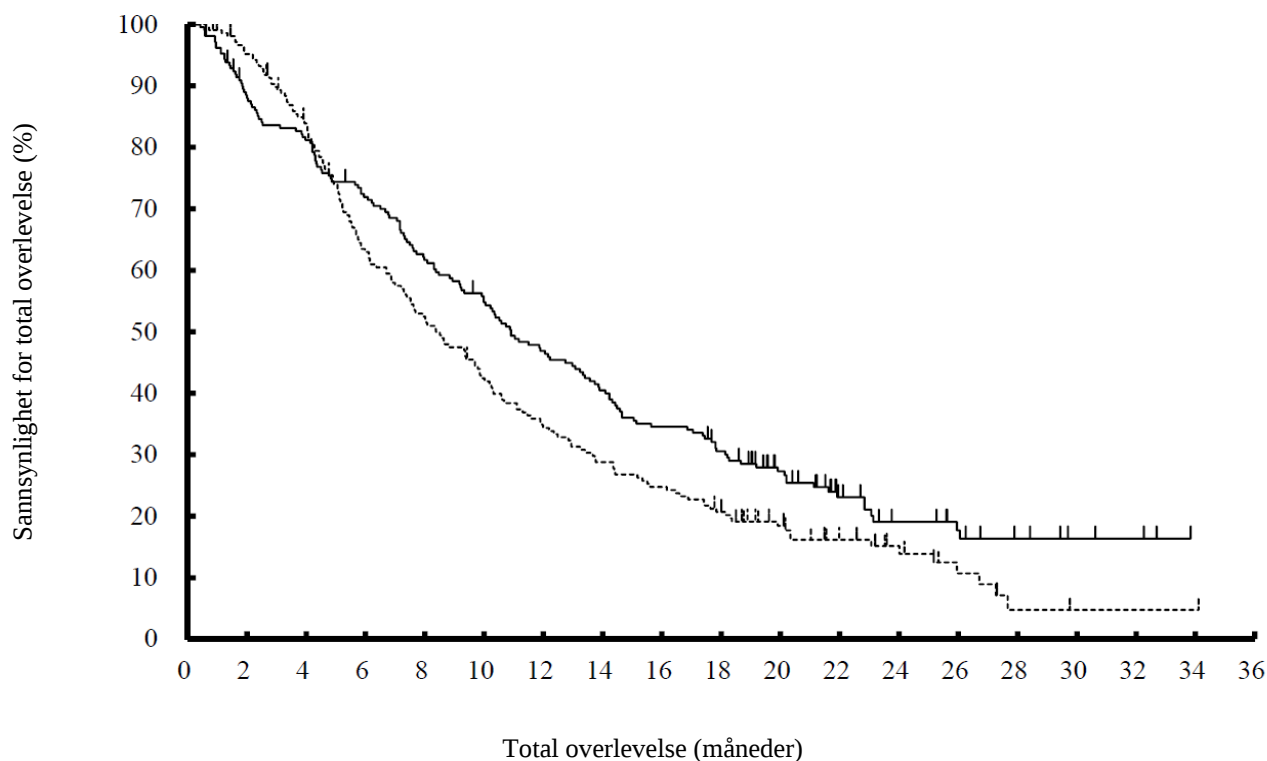
^a Basert på ITT analyse

^b Basert på en stratifisert proporsjonal hasardmodell

^c Baser på en stratifisert log-rank test

- ^d Basert på Response Evaluable Set (RES) analyse, n=171 i nivolumab-gruppen og n=158 i gruppen med utprøvers valg.
- ^e Ikke signifikant, p-verdi 0,6323

Figur 28: Kaplan-Meier-kurver for OS (ONO-4538-24/CA209473)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

210 182 167 147 126 111 95 82 70 60 43 25 17 13 7 4 3 0 0

Utprøvers valg

209 196 169 126 105 84 68 57 49 40 27 17 12 6 2 1 1 1 0

———— Nivolumab - - - - - Utprøvers valg

Av de 419 pasientene, hadde 48 % PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 %. De gjenværende 52 % av pasientene hadde PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 %. I den tumor PD-L1-positive undergruppen var hasard ratioen (HR) for OS 0,69 (95 % KI: 0,51, 0,94) med median overlevelse på 10,9 og 8,1 måneder for henholdsvis nivolumab-armen og armen med utprøvers valg av taksan kjemoterapi. I den tumor PD-L1-negative ESCC undergruppen var HR for OS 0,84 (95 % KI: 0,62, 1,14) med median overlevelse på 10,9 og 9,3 måneder for henholdsvis nivolumab- og kjemoterapi-armene.

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. kjemoterapi, og nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi som førstelinjebehandling (CA209648).

Sikkerhet og effekt av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ble evaluert i en randomisert, kontrollert, åpen studie (CA209648). Studien inkluderte voksne pasienter (18 år eller eldre) med tidligere ubehandlet, inoperabel, avansert tilbakevendende eller metastatisk ESCC. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres PD-L1-status i tumor, og PD-L1-ekspresjon i tumorceller ble fastslått ved å bruke analysen PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pasientene måtte ha plateepitelkarsinom eller adenoskvamøst cellekarsinom i øsofagus som ikke var mottagelig for kjeostrålebehandling og/eller kirurgi. Tidligere adjuvant behandling, neoadjuvant behandling, definitiv kjemoterapi, strålebehandling eller kjeostrålebehandling ble tillatt dersom dette ble gitt som del av kurativt rettet behandling før studiestart. Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, som hadde symptomatiske hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom, brukte systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva eller pasienter med stor risiko for blødning eller fistel på grunn av tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende tumoren i øsofagus ble ekskludert fra studien.

Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-status i tumorceller ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ eller ubestemt), region (Øst-Asia vs. resten av Asia vs. resten av verden), ECOG funksjonsstatus (0 vs. 1), antall organer med metastaser (≤ 1 vs. ≥ 2).

Et totalt antall på 970 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ($n = 325$), nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ($n = 321$) eller kjemoterapi ($n = 324$). Av disse hadde 473 pasienter PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$, 158 i nivolumab pluss ipilimumab-armen, 158 i nivolumab pluss kjemoterapi-armen og 157 i kjemoterapi-armen. Pasientene i nivolumab pluss ipilimumab-armen fikk 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og pasienter i nivolumab pluss kjemoterapi-armen fikk 240 mg nivolumab hver 2. uke på dag 1 og 15, 800 mg/m²/dag fluorouracil intravenøst på dag 1 til 5 (i 5 dager), og 80 mg/m² cisplatin intravenøst på dag 1 (i en 4-ukers syklus). Pasienter i kjemoterapi-armen fikk 800 mg/m²/dag fluorouracil intravenøst på dag 1 til 5 (i 5 dager), og 80 mg/m² cisplatin intravenøst på dag 1 (i en 4-ukers syklus). Behandling fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder. Pasienter i nivolumab pluss ipilimumab-armen som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkning relatert til ipilimumab fikk lov til å fortsette med nivolumab som monoterapi. Pasienter i nivolumab pluss kjemoterapi-armen der enten fluorouracil og/eller cisplatin ble avsluttet, fikk lov til å fortsette behandlingen med de andre komponentene i behandlingsregimet.

Karakterstikker ved baseline var generelt balanserte på tvers av behandlingsgrupper. Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$, var median alder 63 år (variasjon: 26-85), 8,2 % var ≥ 75 år, 81,8 % var menn, 73,1 % var av asiatisk opprinnelse og 23,3 % var hvite. Pasientene hadde histologisk bekreftet plateepitelkarsinom (98,9 %) eller adenoskvamøst cellekarsinom (1,1 %) i øsofagus. ECOG-funksjonsstatus var 0 (45,2 %) eller 1 (54,8 %) ved baseline.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. kjemoterapi

De primære effektendepunktene var PFS (ved BICR) og OS, som ble evaluert hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$. Sekundære endepunkter i henhold til forhåndsdefinert hierarkisk testing inkluderte OS, PFS (ved BICR) og ORR (ved BICR) hos alle randomiserte pasienter. Vurdering av tumorene ble utført i henhold til RECIST hver 6. uke opptil og inkludert uke 48, deretter hver 12. uke.

I den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 13,1 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$. Effekteresultater er vist i tabell 43.

Tabell 43: Effekteresultater hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kjemoterapi^a (n = 157)
Total overlevelse		
Hendelser	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Hasard ratio (98,6 % KI) ^b	0,64 (0,46, 0,90)	
p-verdi ^c	0,0010	
Median (95 % KI) (måneder) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)
Progresjonsfri overlevelse^e		
Hendelser	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Hasard ratio (98,5 % KI) ^b	1,02 (0,73, 1,43)	
p-verdi ^c	0,8958	
Median (95 % KI) (måneder) ^d	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kjemoterapi^a (n = 157)
Samlet responsrate, n (%)^c	56 (35,4)	31 (19,7)
(95 % KI)	(28,0, 43,4)	(13,8, 26,8)
Fullstendig respons	28 (17,7)	8 (5,1)
Delvis respons	28 (17,7)	23 (14,6)
Varighet av respons^e		
Median (95 % KI) (måneder) ^d	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Variasjon	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil og cisplatin.

^b Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Basert på stratifisert 2-sidet log-rank test.

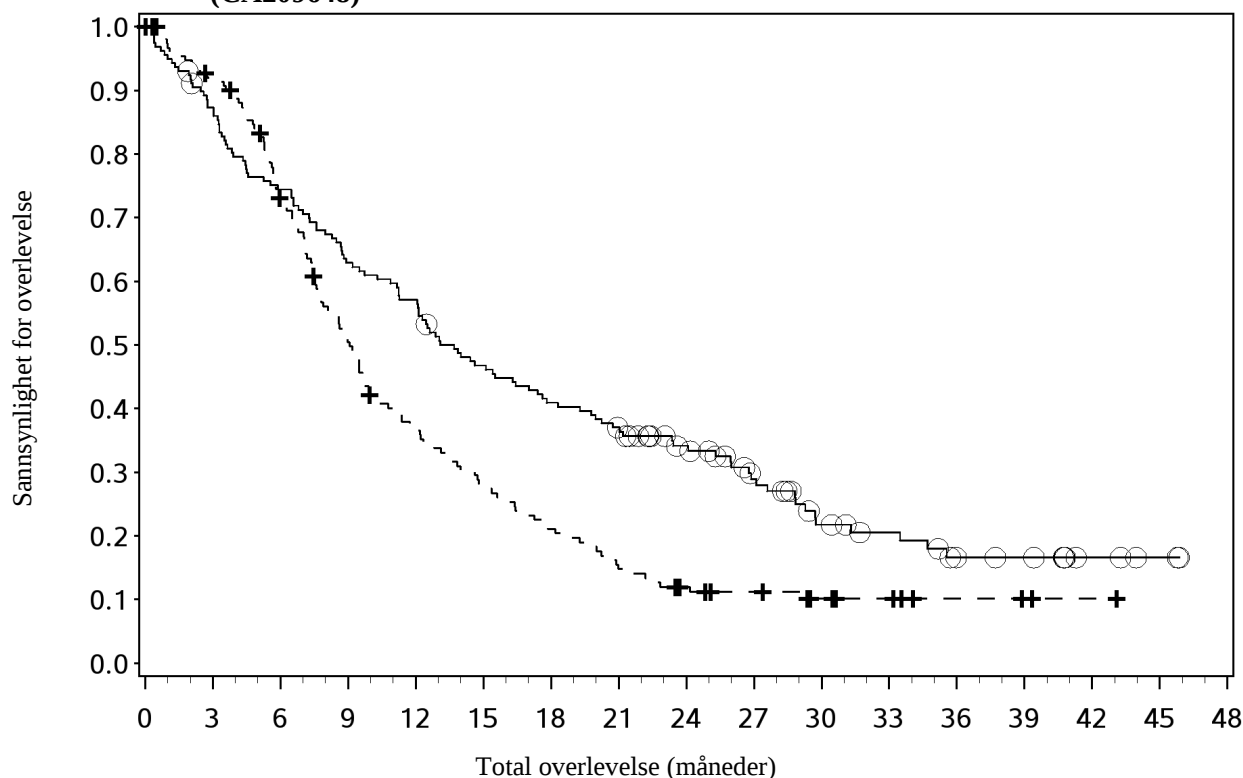
^d Basert på Kaplan-Meier estimer.

^e vurdert ved BICR.

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 20 måneder var forbedringer i OS konsistente med den primære analysen. Median OS var 13,70 måneder (95 % KI: 11,24, 17,41) for nivolumab pluss ipilimumab vs. 9,07 måneder (95 % KI: 7,69, 10,02) for kjemoterapi (HR = 0,63; 95 % KI: 0,49, 0,82). Median PFS var 4,04 måneder (95 % KI: 2,40, 4,93) for nivolumab pluss ipilimumab vs. 4,44 måneder (95 % KI: 2,89, 5,82) for kjemoterapi (HR = 1,02; 95 % KI: 0,77, 1,34). ORR var 35,4 % (95 % KI: 28,0, 43,4) for nivolumab pluss ipilimumab vs. 19,7 % (95 % KI: 13,8, 26,8) for kjemoterapi.

Kaplan-Meier-kurvene for OS med minimum oppfølging på 20 måneder er vist i figur 29.

Figur 29: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Kjemoterapi

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 119/158), median og 95 % KI: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 130/157), median og 95 % KI: 9,07 (7,69, 10,02)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi

Primæreffektendepunktene var PFS (ved BICR) og OS hos pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$. Sekundære endepunkter i henhold til forhåndsdefinert hierarkisk testing inkluderte OS, PFS (ved BICR) og ORR (ved BICR) hos alle randomiserte pasienter. Vurdering av tumorene i henhold til RECIST v1.1 ble utført hver 6. uke opptil og inkludert uke 48, deretter hver 12. uke.

I den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 12,9 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS hos pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$. Effekteresultater er vist i tabell 44.

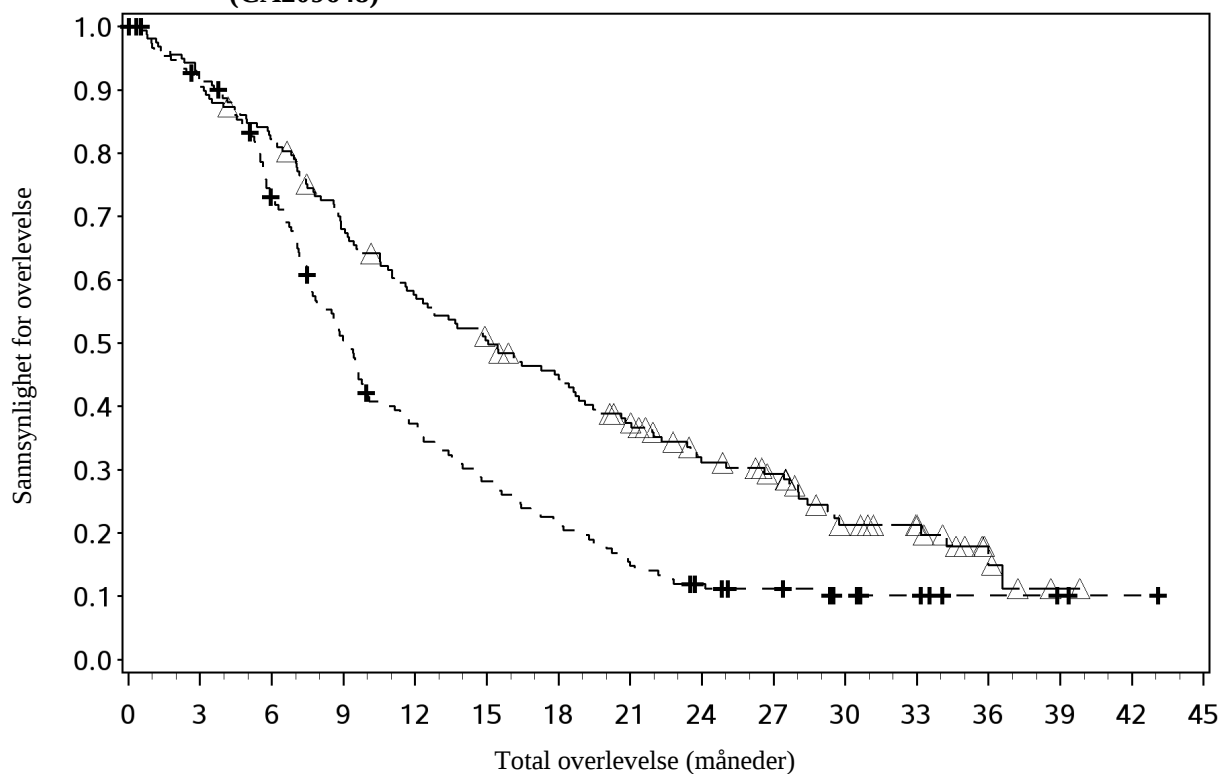
Tabell 44: Effekteresultater hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 158)	kjemoterapi ^a (n = 157)
Total overlevelse		
Hendelser	98 (62,0 %)	121 (77,1 %)
Hasard ratio (99,5 % KI) ^b	0,54 (0,37, 0,80)	
p-verdi ^c	< 0,0001	
Median (95 % KI) (måneder) ^d	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 158)	kjemoterapi^a (n = 157)
Progresjonsfri overlevelse^e		
Hendelser	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Hasard ratio (98,5 % KI) ^b	0,65 (0,46, 0,92)	
p-verdi ^c	0,0023	
Median (95 % KI) (måneder) ^d	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Samlet responsrate, n (%)^e		
(95 % KI)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Fullstendig respons	26 (16,5)	8 (5,1)
Delvis respons	58 (36,7)	23 (14,6)
Varighet av respons^e		
Median (95 % KI) (måneder) ^d	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Variasjon	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺
^a Fluorouracil og cisplatin. ^b Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell. ^c Basert på stratifisert 2-sidet log-rank test. ^d Basert på Kaplan-Meier estimerer. ^e vurdert ved BICR.		

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 20 måneder var forbedringer i OS konsistente med den primære analysen. Median OS var 15,05 måneder (95 % KI: 11,93, 18,63) for nivolumab pluss kjemoterapi vs. 9,07 måneder (95 % KI: 7,69, 10,02) for kjemoterapi (HR = 0,59; 95 % KI: 0,46, 0,76). Median PFS var 6,93 måneder (95 % KI: 5,68, 8,35) for nivolumab pluss kjemoterapi vs. 4,44 måneder (95 % KI: 2,89, 5,82) for kjemoterapi (HR = 0,66; 95 % KI: 0,50, 0,87). ORR var 53,2 % (95 % KI: 45,1, 61,1) for nivolumab pluss kjemoterapi vs. 19,7 % (95 % KI: 13,8, 26,8) for kjemoterapi. Kaplan-Meier-kurvene for OS og PFS med minimum oppfølging på 20 måneder er vist i figur 30 og 31.

Figur 30: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Kjemoterapi

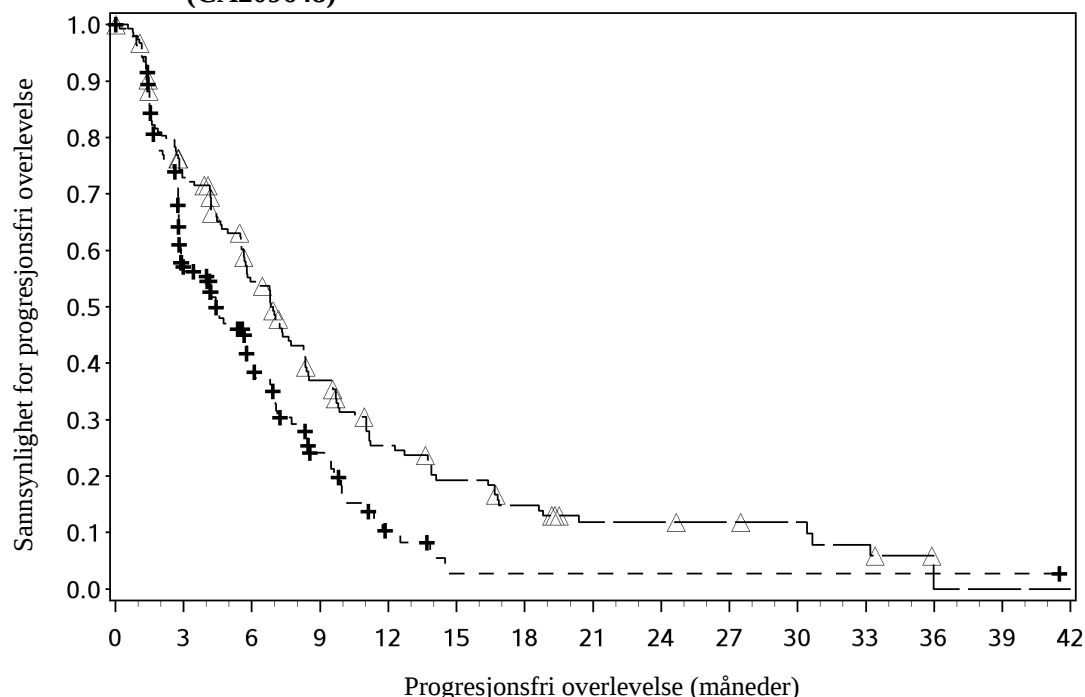
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 118/158), median og 95 % KI: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 130/157), median og 95 % KI: 9,07 (7,69, 10,02)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Figur 31: Kaplan-Meier-kurver for PFS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Kjemoterapi

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 123/158), median og 95 % KI: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 101/157), median og 95 % KI: 4,44 (2,89, 5,82)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen

Sikkerhet og effekt av nivolumab som monoterapi til adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen ble evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet placebokontrollert fase 3-studie (CA209577). Studien inkluderte voksne pasienter som hadde fått CRT etterfulgt av fullstendig reseksjon av karsinom innenfor 16 uker forut for randomisering, og som hadde residual patologisk sykdom med minimum ypN1 eller ypT1, bekreftet av utprøver. Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, som ikke hadde fått samtidig CRT forut for kirurgi, med operabel sykdom i stadium IV, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien. Pasientene ble inkludert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor.

Totalt 794 pasienter ble randomisert 2:1 til å få enten nivolumab 240 mg (n = 532) eller placebo (n = 262). Pasientene fikk administrert nivolumab intravenøst over 30 minutter hver 2. uke i 16 uker etterfulgt av infusjon av 480 mg over 30 minutter hver 4. uke med start i uke 17. Pasientene fikk administrert placebo over 30 minutter med samme doseregime som for nivolumab. Randomiseringen ble stratifisert ved PD-L1-status i tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ eller ubestemt eller ikke evaluerbar), patologisk lymfeknutestatus (positiv $\geq$ ypN1 vs. negativ ypN0) og histologi (plateepitel vs. adenokarsinom). Behandling fortsatte frem til tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet eller opptil 1 års total varighet. Det primære effektendepunktet var sykdomsfri overlevelse (DFS), som vurdert av utprøver, definert som tiden mellom randomisering og datoen for det som kom først av første tilbakefall (lokalt, regionalt eller distalt fra det primære resekterte området) eller død av enhver årsak. Pasienter på behandling gjennomgikk bildediagnostikk for tumortilbakefall hver 12. uke i 2 år, og minst én scanning hver 6. til 12. måned fra år 3 til 5.

Karakteristikk ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 62 år (variasjon: 26-86) med 36 % ≥ 65 år og 5 % ≥ 75 år. Majoriteten av pasientene var hvite (82 %) og menn (85 %). ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (58 %) eller 1 (42 %).

Ved den primære, forhåndsspesifiserte interimanalysen (oppfølging i minimum 6,2 måneder og en median oppfølging på 24,4 måneder), viste studien en statistisk signifikant forbedring i DFS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med placebo. Median DFS som vurdert av utprøver var 22,41 måneder (95 % KI: 16,62, 34,00) for nivolumab, sammenlignet med 11,04 måneder (95 % KI: 8,34, 14,32) for placebo, HR 0,69 (96,4 % KI: 0,56, 0,86), p-verdi $< 0,0003$.

Primæranalysen for DFS inkluderte korrigering for ny kreftbehandling. Resultater for DFS med og uten korrigering for ny kreftbehandling var konsistente. Forbedring i DFS ble bekreftet i en oppdatert deskriptiv DFS-analyse med en oppfølgingstid på minimum 14 måneder og en median oppfølging på 32,2 måneder. Effekteresultatene fra denne deskriptive sekundære analysen er vist i tabell 45 and figur 32.

Tabell 45: Effekteresultater (CA209577)

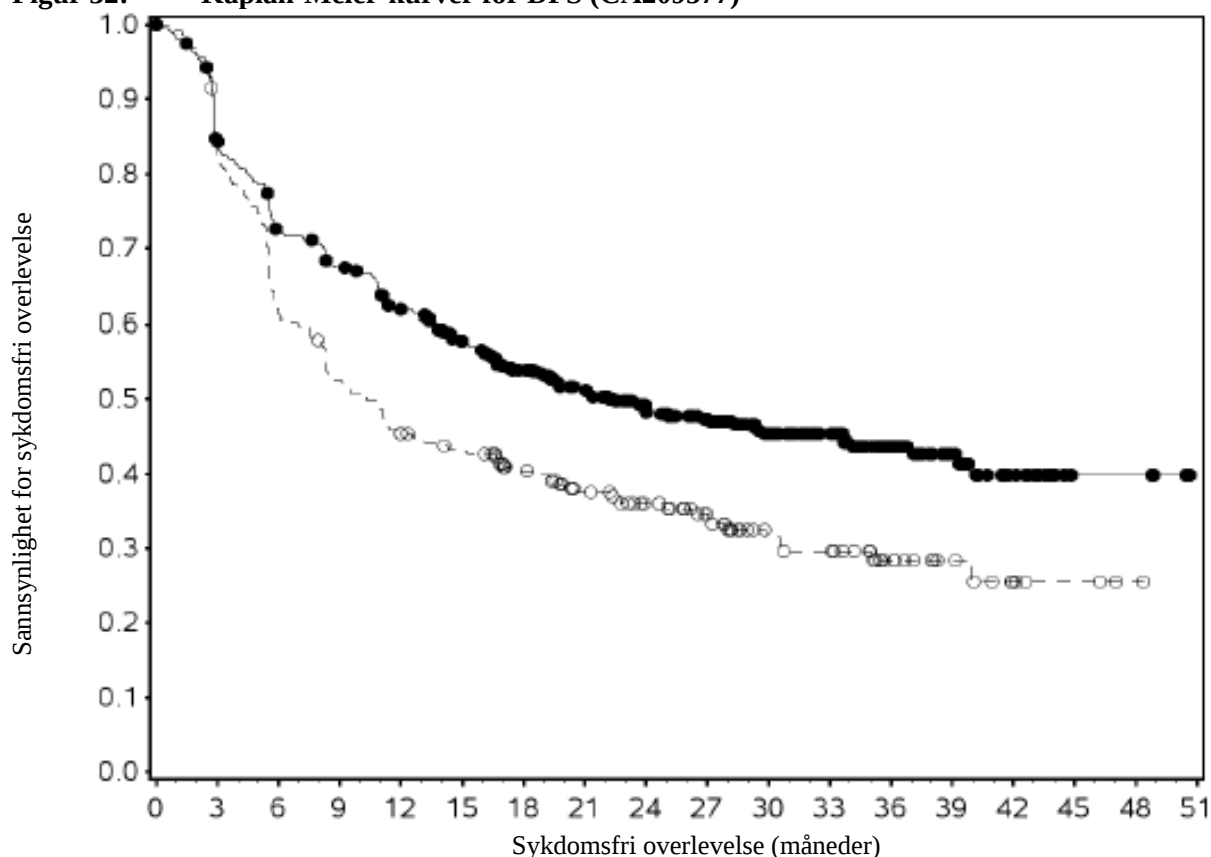
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Sykdomsfri overlevelse^a med oppfølging på minimum 14 måneder^c		
Hendelser (%)	268 (50)	171 (65)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,67 (0,55, 0,81)	
Median (95 % KI) (måneder)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

^a Basert på alle randomiserte pasienter.

^b Basert på en stratifisert cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Deskriptiv analyse basert på data cut-off: 18-feb-2021.

Figur 32: Kaplan-Meier-kurver for DFS (CA209577)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—■— Nivolumab (hendelser: 268/532), median og 95 % KI: 22,41 (16,95, 33,64)

---○--- Placebo (hendelser: 171/262), median og 95 % KI: 10,35 (8,31, 13,93)

Basert på data cut-off: 18-feb-2021, oppfølging på minimum 14 måneder

DFS-fordel ble observert uavhengig av histologi og PD-L1-ekspresjon.

Adenokarsinom i ventrikkell, gastroøsofageal overgang eller øsofagus

Sikkerhet og effekt av 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg nivolumab hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi (valgt dose og regime av nivolumab avhenger av kjemoterapieregime som brukes, se nedenfor) ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209649). Studien inkluderte voksne pasienter (18 år og eldre) med tidligere ubehandlet avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkell, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, uten tidligere systemisk behandling (inkludert HER2-hemmere) og ECOG-funksjonsstatusscore 0 eller 1. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres PD-L1-status i tumor, og PD-L1-ekspresjon i tumorceller ble fastslått ved å bruke analysen PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. En retrospektiv omscoring av en pasients PD-L1-status i tumor ved bruk av CPS ble utført ved bruk av de PD-L1-fargede tumorprøvene brukt til randomisering. Pasienter med kjent HER2-positiv tumor som hadde ECOG-funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, ubehandlet metastase i sentralnervesystemet, eller som hadde aktiv, kjent eller mistenkt autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert fra studien. Totalt 643 pasienter med ubestemt HER2-status (40,3 % av studiepopulasjonen) ble inkludert i studien. Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-status i tumorceller (≥ 1 % vs. < 1 % eller ubestemt), region (Asia vs. USA vs. resten av verden), ECOG-funksjonsstatus (0 vs. 1) og kjemoterapieregime. Kjemoterapi bestod av FOLFOX (fluorouracil, leukovorin og oksaliplatin) eller CapeOX (kapecitabin og oksaliplatin).

Totalt 1581 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, eller kjemoterapi. Av disse hadde 955 pasienter PD-L1 CPS ≥ 5 i armen med nivolumab pluss kjemoterapi, og 482 i armen med kjemoterapi. Pasienter i armen med nivolumab pluss kjemoterapi fikk enten 240 mg nivolumab via intravenøs infusjon over 30 minutter i kombinasjon med FOLFOX (85 mg/m² oksaliplatin, 400 mg/m² leukovorin og 400 mg/m² fluorouracil intravenøst på dag 1, og 1200 mg/m² fluorouracil intravenøst via kontinuerlig infusjon over 24 timer daglig eller i henhold til lokal standard på dag 1 og 2) hver 2. uke, eller 360 mg nivolumab via intravenøs infusjon over 30 minutter i kombinasjon med CapeOX (130 mg/m² oksaliplatin intravenøst på dag 1 og 1000 mg/m² kapecitabin oralt to ganger daglig på dag 1-14) hver 3. uke. Behandling fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder for kun nivolumab. Pasienter som fikk nivolumab pluss kjemoterapi, hvor kjemoterapi ble seponert, fikk lov til å få nivolumab som monoterapi med dose 240 mg hver 2. uke, 360 mg hver 3. uke eller 480 mg hver 4. uke i opptil 24 måneder etter behandlingsstart. Tumorevaluering ble utført hver 6. uke til og med uke 48, og deretter hver 12. uke.

Baseline karakterstikker var generelt balanserte på tvers av behandlingsgrupper. Hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 var median alder 62 år (variasjon: 18-90); 11 % var ≥ 75 år, 71 % var menn, 25 % var asiater og 69 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus var 0 (42 %) eller 1 (58 %) ved baseline. Tumorlokalisering var distribuert i ventrikkel (70 %), GEJ (18 %) og øsofagus (12 %).

Primære effektendepunkter var PFS (ved BICR) og OS, som ble evaluert hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 basert på PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundære endepunkter i henhold til forhåndsdefinert hierarkisk testing var OS hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1 , og hos alle randomiserte pasienter. Ytterligere endepunkter inkluderte ORR (BICR) ved PD-L1 CPS ≥ 5 og alle randomiserte pasienter. I den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 12,1 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 . Median OS var 14,4 måneder (95 % KI: 13,1, 16,2) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. 11,1 måneder (95 % KI: 10,0, 12,1) for kjemoterapi (HR = 0,71; 98,4 % KI: 0,59, 0,86; p-verdi < 0,0001). Median PFS var 7,69 måneder (95 % KI: 7,03, 9,17) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. 6,05 måneder (95 % KI: 5,55, 6,90) for kjemoterapi (HR = 0,68; 98 % KI: 0,56, 0,81; p-verdi < 0,0001). ORR var 60 % (95 % KI: 55, 65) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. 45 % (95 % KI: 40, 50) for kjemoterapi.

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 19,4 måneder var forbedringer i OS konsistente med den primære analysen. Effekteresultater er vist i tabell 46 og figur 33 og 34.

Tabell 46: Effekteresultater hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 473)	kjemoterapi (n = 482)
Minimum oppfølging 19,4 måneder ^a		
Total overlevelse		
Hendelser	344 (73 %)	397 (82 %)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,69 (0,60, 0,81)	
Median (95 % KI) (måneder) ^c	14,4 (13,1, 16,3)	11,1 (10,0, 12,1)
Rate (95 % KI) etter 12 måneder	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)
Progresjonsfri overlevelse^d		
Hendelser	342 (72,3 %)	366 (75,9 %)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,68 (0,59, 0,79)	
Median (95 % KI) (måneder) ^c	8,31 (7,03, 9,26)	6,05 (5,55, 6,90)
Rate (95 % KI) etter 12 måneder	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 473)	kjemoterapi (n = 482)
Objektiv responsrate, n^{d,e}	227/378 (60 %)	176/390 (45 %)
(95 % KI)	(54,9, 65,0)	(40,1, 50,2)
Fullstendig respons	12,2 %	6,7 %
Delvis respons	47,9 %	38,5 %
Varighet av respons^{d,e}		
Median (95 % KI) (måneder) ^c	9,69 (8,25, 12,22)	6,97 (5,62, 7,85)

^a Deskriptiv analyse basert på data cut-off: 04-jan-2021.

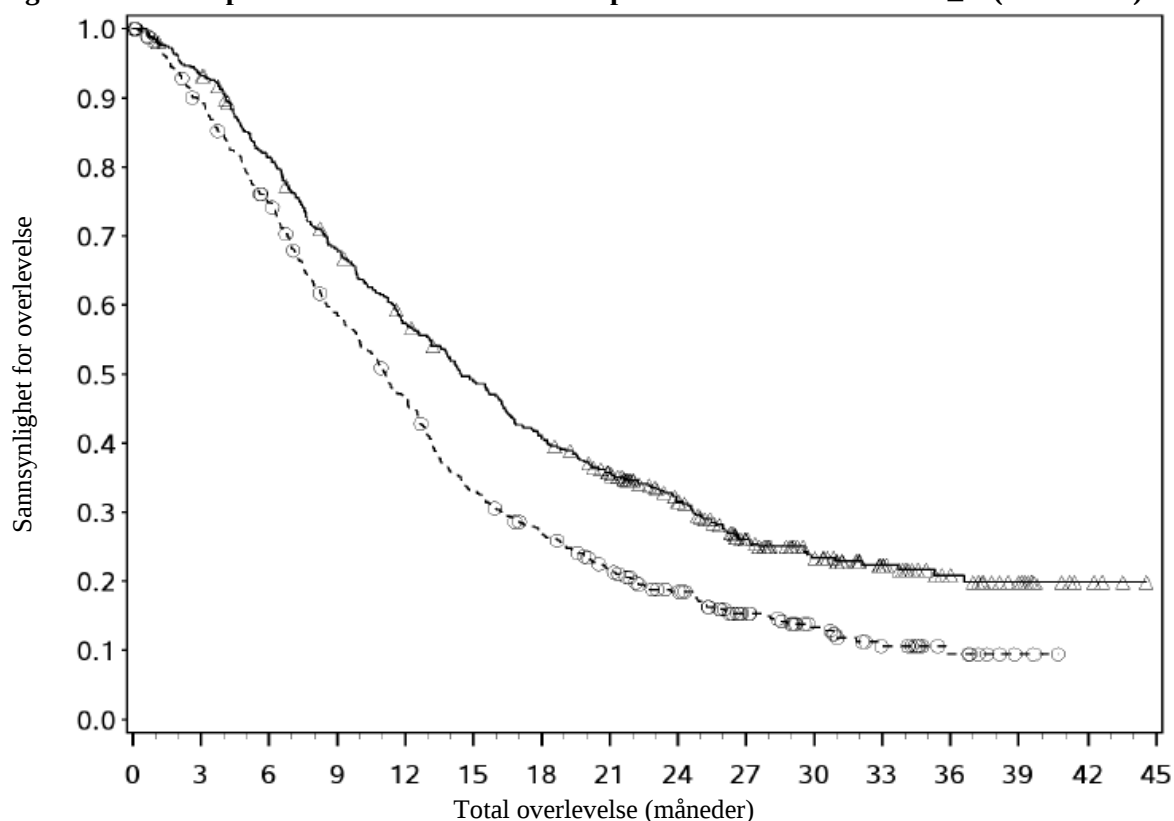
^b Basert på stratifisert lang Cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Kaplan-Meier-estimat.

^d Bekreftet ved BICR.

^e Basert på pasienter med målbar sykdom ved baseline.

Figur 33: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Kjemoterapi

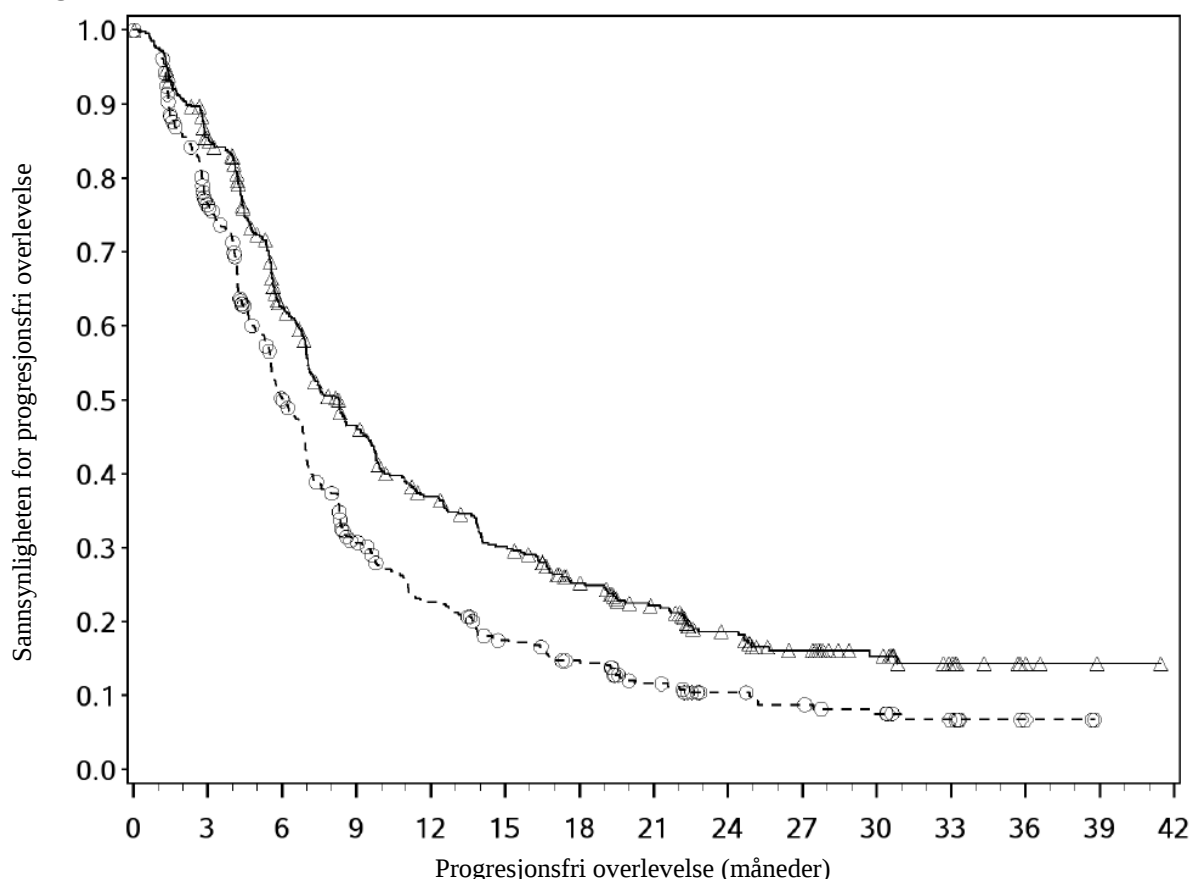
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 344/473), median og 95 % KI: 14,42 (13,14, 16,26)

- -○- - Kjemoterapi (hendelser: 397/482), median og 95 % KI: 11,10 (10,02, 12,09)

Minimum oppfølging på 19.4 måneder

Figur 34: Kaplan-Meier-kurver for PFS hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Chemotherapy

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 342/473), median og 95 % KI: 8,31 (7,03, 9,26)

---○--- Kjemoterapi (hendelser: 397/482), median og 95 % KI: 6,05 (5,55, 6,90)

Minimum oppfølging på 19,4 måneder

Hepatocellulært karsinom

Sikkerhet og effekt av nivolumab 1 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uke, i maksimalt 4 doser, etterfulgt av nivolumab monoterapi 480 mg hver 4. uke i førstelinjebehandling av inoperabel eller avansert hepatocellulært karsinom (HCC) ble evaluert i en randomisert, aktivt kontrollert, åpen fase 3-studie (CA2099DW). Studien inkluderte voksne pasienter (18 år eller eldre) med histologisk bekreftet HCC, Child-Pugh klasse A, ECOG-funksjonsstatus 0 eller 1, og ingen tidligere systemisk behandling for avansert sykdom. Øsofagogastroduodenoskopi var ikke påkrevd før inkludering. Studien inkluderte voksne hvis sykdom ikke var mottagelig for eller progredierte etter kirurgiske og/eller lokoregionale behandlinger. Tidligere neoadjuvant eller adjuvant systemisk behandling var tillatt. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, hjerne- eller leptomeningeale metastaser, tidligere levertransplantasjon, en sykdomshistorie med leverencefalopati (innen 12 måneder før randomisering), klinisk signifikant ascites, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, hiv-infeksjon eller aktiv koinfeksjon med hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV) eller HBV og hepatitt D-virus (HDV), ble ekskludert fra studien. Randomiseringen ble stratifisert etter etiologi (HBV vs. HCV vs. ikke-viral), makrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning (tilstedeværende eller fraværende) og alfa-fetoproteinnivåer (≥ 400 eller < 400 ng/ml).

Totalt 668 pasienter ble randomisert til å få nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (n = 335) eller utprøvers valg (n = 333) mellom lenvatinib eller sorafenib. I armen med utprøvers valg fikk henholdsvis 85 % og 15 % av de behandlede pasientene lenvatinib eller sorafenib. Pasientene i armen med nivolumab pluss ipilimumab fikk nivolumab 1 mg/kg hver 3. uke i kombinasjon med ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uke i inntil maksimalt 4 doser, etterfulgt av monoterapi med nivolumab 480 mg hver 4. uke. Pasientene i armen med utprøvernes valg fikk enten lenvatinib 8 mg peroralt daglig (hvis kroppsvekt < 60 kg) eller 12 mg peroralt daglig (hvis kroppsvekt ≥ 60 kg), eller sorafenib 400 mg peroralt to ganger daglig. Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller inntil 24 måneder. Pasienter som seponerte kombinasjonsbehandlingen på grunn av bivirkninger relatert til ipilimumab fikk anledning til å fortsette med nivolumab som monoterapi. Tumorundersøkelser ble utført ved baseline, etter randomisering i uke 9 og uke 16, deretter hver 8. uke frem til 48 uker, og deretter hver 12. uke frem til sykdomsprogresjon, seponering av behandlingen eller oppstart av etterfølgende behandling.

Karakteristikker ved baseline var generelt balanserte på tvers av behandlingsgrupper. Median alder var 66 år (variasjon: 20-89) med 53 % ≥ 65 år og 16 % ≥ 75 år; 53 % var hvite, 44 % var av asiatisk opprinnelse, 2,2 % var av afrikansk opprinnelse, og 82 % var menn. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (71 %) eller 1 (29 %). Trettifire prosent (34 %) av pasientene hadde HBV-infeksjon, 28 % hadde HCV-infeksjon og 36 % hadde ingen tegn på HBV- eller HCV-infeksjon. Nitten prosent (19 %) av pasientene hadde alkoholisk leversykdom og 11 % hadde ikke-alkoholisk fettlever sykdom. Flertallet av pasientene hadde sykdom med BCLC-stadium C (73 %) ved baseline, 19 % hadde stadium B og 6 % hadde stadium A. Andelen pasienter med Child-Pugh-score 5, 6 og ≥ 7 var henholdsvis 77 %, 20 % og 3 %. Totalt 54 % av pasientene hadde ekstrahepatisk spredning, 25 % hadde makrovaskulær invasjon og 33 % hadde AFP-nivåer ≥ 400 µg/l.

Studien viste en statistisk signifikant fordel i OS og ORR for pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab sammenlignet med utprøvers valg av lenvatinib eller sorafenib. Effekresultater er vist i tabell 47 og figur 35.

Tabell 47: Effekresultater i førstelinje HCC (CA2099DW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	lenvatinib eller sorafenib (n = 333)
Total overlevelse		
Hendelser	194 (58 %)	228 (68 %)
Median (måneder)	23,7	20,6
(95 % KI)	(18,8, 29,4)	(17,5, 22,5)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,79 (0,65, 0,96)	
p-verdi ^c	0,0180	
Samlet responsrate, n (%) ^d	121 (36,1)	44 (13,2)
(95 % KI)	(31,0, 41,5)	(9,8, 17,3)
p-verdi ^e	< 0,0001	
Fullstendig respons (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Delvis respons (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Varighet av respons (måneder) ^d		
Median	30,4	12,9
(95 % KI)	(21,2, N.A.)	(10,2, 31,2)

^a Minimum oppfølging på 26,8 måneder. Median oppfølging 35,2 måneder.

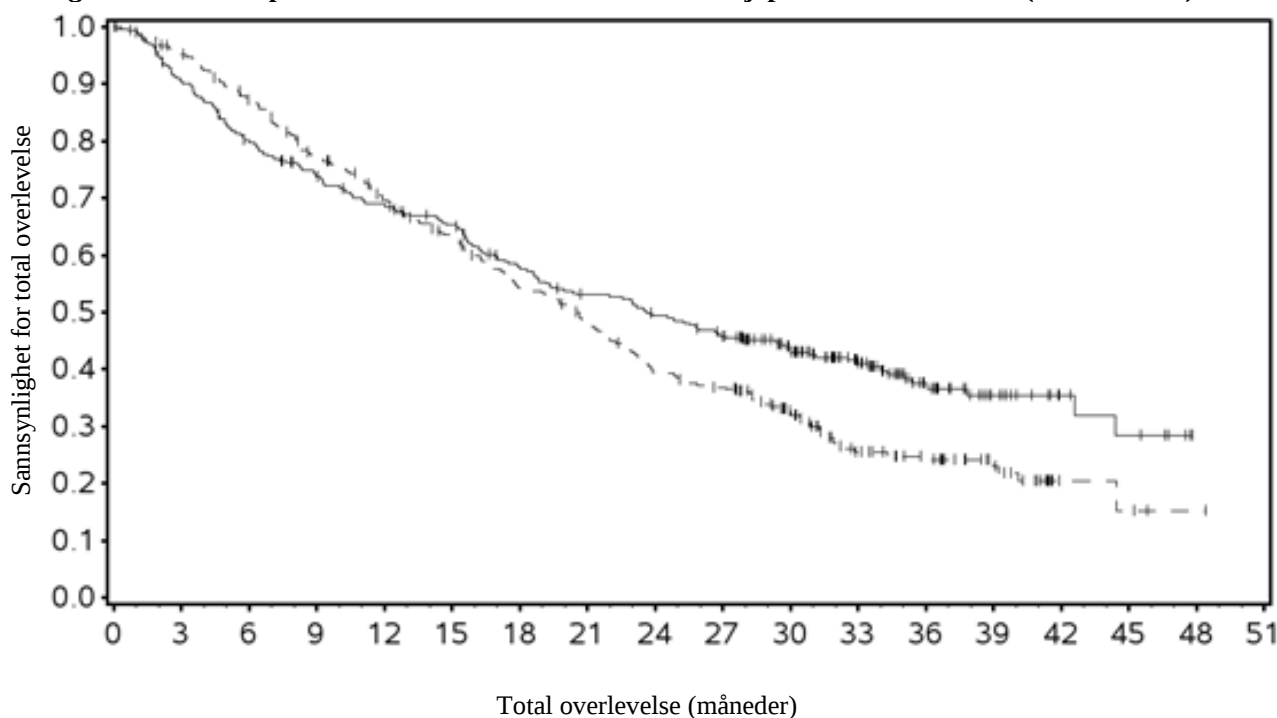
^b Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Basert på en 2-sidig stratifisert log-rank test. Grense for statistisk signifikans: p-verdi ≤ 0,0257.

^d Vurdert ved BICR ved bruk av RECIST 1.1.

^e Basert på en 2-sidig stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel-test. Grense for statistisk signifikans: p-verdi ≤ 0,025.

Figur 35: Kaplan-Meier-kurve for OS hos førstelinjepasienter med HCC (CA2099DW)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

Utprøvers valg

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 194/335), median og 95 % KI: 23,66 (18,33, 29,44)

- - - Lenvatinib eller sorafenib (hendelser: 228/333), median og 95 % KI: 20,63 (17,48, 22,54)

Pediatrisk populasjon

Åpen fase 1/2-studie (CA209070)

Studien CA209070 var en åpen, enarmet, dosebekreftende og doseutvidende fase 1/2-studie med nivolumab som eneste virkestoff og i kombinasjon med ipilimumab hos pediatriske og unge voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktære solide eller hematologiske tumorer, inkludert nevroblastom, osteosarkom, rabdomyosarkom, Ewings sarkom, avansert melanom, cHL og non-Hodgkin-lymfom (NHL). Blant de 126 behandlede pasientene, var 97 pediatriske pasienter i alderen 12 måneder til < 18 år. Av de 97 pediatriske pasientene ble 64 behandlet med nivolumab som monoterapi (3 mg/kg administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke) og 33 ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg eller 3 mg/kg administrert intravenøst over 60 minutter i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg administrert over 90 minutter hver 3. uke til 4 doser var gitt, etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi hver 2. uke). Pasienter fikk enten nivolumab som monoterapi i en median på 2 doser (variasjon: 1, 89) eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab i en median på 2 doser (variasjon: 1, 24). De primære effektendepunktene var sikkerhet, tolerabilitet og antitumoraktivitet som evaluert i henhold til beskrivende ORR og OS.

Blant de 64 pediatriske pasientene behandlet med nivolumab som monoterapi, var 60 responsevurderbare pasienter (melanom n = 1, solide tumorer n = 47 og hematologiske tumorer n = 12). Hos de 48 responsevurderbare pediatriske pasientene med melanom eller solide tumorer, ble det ikke observert noen objektive responser. Hos de 12 responsevurderbare pediatriske pasientene med hematologiske tumorer, var ORR 25,0 % (95 % KI: 5,5, 57,2), inkludert én fullstendig respons ved cHL og to delvise responser, én ved cHL og en annen ved NHL. I de beskrivende analysene av de 64 pediatriske pasientene behandlet med nivolumab som monoterapi, var median OS 6,67 måneder

(95 % KI: 5,98, NA); 6,14 måneder (95 % KI: 5,39, 24,67) for pasienter med melanom eller solide tumorer, og ikke oppnådd for pasienter med hematologiske tumorer.

Blant de 30 responseevaluerbare pediatriske pasientene behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (kun andre solide tumorer enn melanom), ble det ikke observert noen objektive responser. For de 33 pediatriske pasientene behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, var median OS 8,25 måneder (95 % KI: 5,45, 16,95) i en beskrivende analyse.

Åpen fase 1b/2-studie (CA209908)

Studie CA209908 var en åpen, sekvensiell-armet klinisk fase 1b/2 studie av nivolumab som monoterapi og nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos pediatriske og unge voksne pasienter med høygradig primær CNS-malignitet, inkludert diffust ponsgliom (diffuse intrinsic pontine gliom, DIPG), høygradig gliom, medulloblastom, ependymom og andre tilbakevendende subtyper av høygradig CNS-malignitet (f.eks. pineoblastom, atypisk teratoid/rhabdoid tumor og embryonale CNS-tumorer). Av de 151 pediatriske pasientene (fra ≥ 6 måneder til < 18 år) som ble inkludert i studien, ble 77 behandlet med nivolumab som monoterapi (3 mg/kg hver 2. uke), og 74 ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (3 mg/kg nivolumab etterfulgt av 1 mg/kg ipilimumab, hver 3. uke til 4 doser var gitt, etterfulgt av nivolumab som monoterapi 3 mg/kg hver 2. uke). De primære effektendepunktene var OS i DIPG-kohorten og utprøvervurdert PFS basert på RANO-kriterier for alle andre tumortyper. Median OS i DIPG-kohorten var 10,97 måneder (80 % KI: 9,92, 12,16) hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi, og 10,50 måneder (80 % KI: 9,10, 12,32) hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. For alle andre undersøkte pediatriske CNS tumortyper varierte median PFS fra 1,23 til 2,35 måneder hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi, og fra 1,45 til 3,09 måneder hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. Det ble ikke observert objektive responser i studien med unntak av én ependyompasient behandlet med nivolumab som monoterapi som hadde en delvis respons. Resultater for OS, PFS og ORR observert i studie CA209908 antyder ikke klinisk signifikant nytte i forhold til det som kan forventes i disse pasientpopulasjonene.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med nivolumab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av maligne neoplasmer i lymfevev (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Sikkerhet og effekt hos eldre pasienter

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt ble rapportert mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter (< 65 år). Data fra pasienter med SCCHN, adjuvant melanom og adjuvant OC eller GEJC som er 75 år eller eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen. Data fra pasienter med klassisk Hodgkins lymfom som er 65 år eller eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen. Data fra pasienter med MPM viste en høyere rate av alvorlige bivirkninger og høyere seponeringsrate på grunn av bivirkninger hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (henholdsvis 68 % og 35 %), sammenlignet med alle pasientene som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (henholdsvis 54 % og 28 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Nivolumab som monoterapi

Farmakokinetikken (PK) til nivolumab er lineær i doseområdet 0,1 til 10 mg/kg. Geometrisk gjennomsnittlig clearance (CL), terminal halveringstid og gjennomsnittlig eksponering ved steady-state ved doser på 3 mg/kg hver 2. uke for nivolumab var henholdsvis 7,9 ml/time og 25,0 dager og 86,6 mikrog/ml, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse.

CL av nivolumab hos pasienter med klassisk HL var omtrent 32 % lavere enn hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Baseline CL for nivolumab hos pasienter med adjuvant melanom var omtrent 40 % lavere og CL ved steady-state omtrent 20 % lavere sammenlignet med avansert melanom. Denne reduksjonen i CL var ikke klinisk relevant basert på tilgjengelige sikkerhetsdata.

Den metabolske reaksjonsveien til nivolumab er ikke karakterisert. Nivolumab er antatt å bli degradert til små peptider og aminosyrer via katabolske reaksjonsveier på samme måte som endogen IgG.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab

Når 1 mg/kg nivolumab ble administrert i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab, økte CL av nivolumab med 29 % og CL av ipilimumab med 9 %, noe som ikke ble vurdert som klinisk relevant. Når 3 mg/kg nivolumab ble administrert i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab, økte CL av nivolumab med 1 % og CL av ipilimumab ble redusert med 1,5 %, noe som ikke ble vurdert som klinisk relevant.

Når administrert i kombinasjon med ipilimumab, økte CL av nivolumab med 20 % ved tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab og CL av ipilimumab økte med 5,7 % ved tilstedeværelse av antistoffer mot ipilimumab. Disse endringene ble ikke vurdert å være klinisk relevante.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi

Når 360 mg nivolumab hver 3. uke ble administrert i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og med 2 sykluser med kjemoterapi, ble CL av nivolumab redusert med ca. 10 % og CL av ipilimumab økte med ca. 22 %, noe som ikke ble vurdert som klinisk relevant.

Spesielle populasjoner

En farmakokinetisk populasjonsanalyse antyder ingen forskjeller i CL av nivolumab basert på alder, kjønn, etnisitet, solid tumortype, tumorstørrelse og nedsatt leverfunksjon. Selv om ECOG-status, glomerulær filtrasjonsrate (GFR) ved baseline, albumin, kroppsvekt og lett nedsatt leverfunksjon hadde en effekt på CL av nivolumab, hadde effekten ikke noen klinisk betydning.

Pediatrisk populasjon

For nivolumab som monoterapi forventes eksponeringene for nivolumab hos ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, å være sammenlignbare med eksponeringene hos voksne pasienter ved den anbefalte dosen. Kroppsvektbasert dosering anbefales for ungdom som er 12 år og eldre og veier mindre enn 50 kg.

For nivolumab i kombinasjon med ipilimumab forventes eksponeringene for nivolumab og ipilimumab hos ungdom som er 12 år og eldre, å være sammenlignbare med eksponeringene hos voksne pasienter ved den anbefalte dosen.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på CL av nivolumab ble undersøkt hos pasienter med lett ($GFR < 90$ og ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), moderat ($GFR < 60$ og ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) eller alvorlig ($GFR < 30$ og ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342) i farmakokinetiske populasjonsanalyser. Ingen klinisk betydelige forskjeller i CL av nivolumab ble funnet mellom pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon. Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på CL av nivolumab ble undersøkt hos pasienter med ulike tumortyper (NSCLC, SCLC, melanom, RCC, SCCHN, UC, GC og cHL) med lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $1,0 \times$ til $1,5 \times$ ULN eller ASAT $>$ ULN definert i henhold til National Cancer Institute sine kriterier for hepatisk dysfunksjon; n = 351) og hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin $> 1,5 \times$ til $3 \times$ ULN og hvilken som helst ASAT; n = 10) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (totalbilirubin og ASAT $\leq$ ULN; n = 3096) i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Ingen klinisk betydelige forskjeller i CL av nivolumab ble funnet

mellem pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og normal leverfunksjon. Lignende resultater ble observert hos pasienter med HCC (lett nedsatt leverfunksjon: n = 152; moderat nedsatt leverfunksjon: n = 13). Nivolumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 3 × ULN og enhver ASAT) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Blokkering av signaler fra PD-L1 har i murine drektighetsmodeller vist bortfall av toleranse overfor foster og økt forekomst av abort. Effektene av nivolumab på prenatal og postnatal utvikling ble undersøkt hos aper som fikk nivolumab 2 ganger per uke fra starten av organogenesen i første trimester til og med fødsel, med eksponeringsnivåer enten 8 eller 35 ganger høyere enn de som er observert med den kliniske dosen på 3 mg/kg nivolumab (basert på AUC). Det var en doseavhengig økning i forekomst av abort og økt neonatal mortalitet som begynte i tredje trimester.

De øvrige avkommene fra nivolumab-behandlede hunner overlevde frem til planlagt termin uten behandlingsrelaterte kliniske tegn, endringer i normal utvikling, effekt på organvekt eller store og mikroskopiske patologiske endringer. Resultater fra vekstindekser, så vel som teratogene, atferdsbiologiske, immunologiske og kliniske patologiske parametere gjennom den 6 måneders postnatale perioden var sammenlignbare med kontrollgruppen. Basert på virkningsmekanismen er det likevel trolig at føtal eksponering for nivolumab kan gi økt risiko for utvikling av immunrelaterte lidelser eller føre til endringer i den normale immunresponsen. Immunrelaterte lidelser har blitt rapportert i PD-1-«knockout»-mus.

Fertilitetsstudier er ikke utført for nivolumab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumsitratdihydrat
Natriumklorid
Mannitol (E421)
Pentetsyre (dietylentriaminpentaeddiksyre)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. OPDIVO bør ikke infunderes samtidig i den samme intravenøse linjen som andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter tilberedning av infusjonen

Kjemisk og fysikalsk stabilitet for ferdig tilberedt infusjonsvæske er vist å være som følgende (tiden inkluderer administrering):

Tilberedning av infusjonen	Kjemisk og fysikalsk stabilitet for ferdig tilberedt infusjonsvæske	
	Oppbevaring ved 2 °C - 8 °C beskyttet mot lys	Oppbevaring i romtemperatur (≤ 25 °C) og rombelysning
Ufortynnet eller fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning	30 dager	24 timer (av totalt 30 dagers oppbevaring)
Fortynnet med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning	7 dager	8 timer (av totalt 7 dagers oppbevaring)

Av mikrobiologiske hensyn skal ferdig tilberedt infusjonsvæske, uavhengig av oppløsningsvæske, brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og betingelsene brukerens ansvar og skal normalt ikke være lengre enn 7 dager ved 2 °C - 8 °C eller 8 timer (av de totalt 7 oppbevaringsdagene) ved romtemperatur (≤ 25 °C). Aseptisk håndtering skal sikres under tilberedning av infusjonen (se pkt. 6.6).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved kontrollert romtemperatur opptil 25 °C i rombelysning i opptil 48 timer.

For oppbevaringsbetingelser etter tilberedning av infusjonen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 ml sterilt konsentrat i 10 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylengummikork) og en mørk blå "flip-off"-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

10 ml sterilt konsentrat i 10 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylengummikork) og en grå "flip-off"-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

12 ml sterilt konsentrat i 25 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylengummikork) og en blå "flip-off"-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

24 ml sterilt konsentrat i 25 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylengummikork) og en rød matt "flip-off"-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning skal gjøres av trenet personell i henhold til regler for god praksis, særlig med hensyn til aseptikk.

Forberedelse og administrering

Beregning av dosen

Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med OPDIVO konsentrat for å få den totale dosen pasienten skal ha.

Nivolumab som monoterapi

Den forskrevne dosen til den voksne pasienten er 240 mg eller 480 mg uavhengig av kroppsvekt, avhengig av indikasjon (se pkt. 4.2).

Melanom (avansert eller adjuvant behandling) hos ungdom. Den forskrevne dosen for ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, er 240 mg eller 480 mg. For ungdom som er 12 år og eldre og veier under 50 kg, er den forskrevne dosen gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den forskrevne dosen.

- Den totale nivolumabdosen i mg = pasientens vekt i kg × forskrevet dose i mg/kg.
- Volumet av OPDIVO-konsentrat som skal til for å klargjøre dosen (ml) = totaldosen av nivolumab i mg, delt på 10 (styrken på OPDIVO-konsentrat er 10 mg/ml).

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab

Den forskrevne dosen til pasienten er gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den forskrevne dosen (se over).

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved MPM

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved fremskreden kolorektal kreft

Den forskrevne dosen til pasienten kan beregnes ut fra kroppsvekt (3 mg/kg) eller 240 mg kan gis uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved ESCC

Den forskrevne dosen til pasienten kan beregnes ut fra kroppsvekt (3 mg/kg) eller 360 mg kan gis uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved operabel NSCLC

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved ESCC

Den forskrevne dosen til pasienten er 240 mg eller 480 mg uavhengig av kroppsvekt

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg eller 240 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

Den forskrevne dosen til pasienten er 240 mg eller 480 mg nivolumab uavhengig av kroppsvekt.

Tilberedning av infusjonsvæsken

Sørg for aseptisk håndtering ved tilberedning av infusjonsvæsken.

OPDIVO kan brukes ved intravenøs administrasjon enten:

- uten fortynning, etter overføring til en infusjonsbeholder ved hjelp av en hensiktsmessig steril sprøyte, eller
- etter fortynning i henhold til følgende instruksjoner:
 - den endelige infusjonskonsentrasjonen bør variere mellom 1 og 10 mg/ml
 - det endelige infusjonsvolumet må ikke overskride 160 ml. For pasienter som veier mindre enn 40 kg, må det endelige infusjonsvolumet ikke overskride 4 ml/kg kroppsvekt.

OPDIVO konsentratet kan fortynnes enten med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller
- glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

TRINN 1

- Inspiser OPDIVO konsentratet for partikler og misfarging. Hetteglasset skal ikke ristes. OPDIVO konsentratet er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske. Kast hetteglasset dersom oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder småpartikler andre enn noen få gjennomskinnelige til hvite partikler.
- Trekk opp det nødvendige volum av OPDIVO konsentratet med en passende steril sprøyte.

TRINN 2

- Overfør konsentratet til en steril, lufttom glassflaske eller infusjonsbeholder (PVC eller polyolefin).
- Hvis nødvendig, fortynn med påkrevet volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. For å forenkle tilberedningen, kan konsentratet også overføres direkte til en ferdigfylt pose som inneholder et passende volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Bland infusjonsvæsken ved forsiktig manuell rotasjon. Skal ikke ristes.

Administrering

OPDIVO infusjonsvæske skal ikke administreres som en rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Administrer OPDIVO infusjonsvæske intravenøst over en periode på 30 eller 60 minutter, avhengig av dosen.

OPDIVO infusjonsvæske skal ikke infunderes samtidig og i samme infusjonslinje som andre midler. Bruk en egen linje for infusjonen.

Bruk et infusjonssett og et in-line, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom).

OPDIVO infusjonsvæske er forlikelig med PVC- og polyolefinbeholdere, glassflasker, PVC infusjonssett og in-line filtre med polyetersulfon membraner med porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom.

Skyll linjen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning etter avsluttet administrering av dosen med nivolumab.

Avfall

Ubrukt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. juni 2015
Dato for siste fornyelse: 23. april 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

OPDIVO 600 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 120 mg nivolumab.

Ett 5 ml hetteglass inneholder 600 mg nivolumab.

Nivolumab er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar til opaliserende, fargeløs til gul væske som inneholder så godt som ingen synlige partikler. Oppløsningen har en pH på 5,5-6,5 og en osmolalitet på 296-444 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melanom

OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne (se pkt. 4.2).

Sammenlignet med nivolumab som monoterapi gir kombinasjonen av nivolumab med ipilimumab en økning i progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) kun hos pasienter med lav PD-L1-ekspresjon i tumor (se pkt. 4.4 og 5.1).

Adjuvant behandling av melanom

OPDIVO som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med melanom stadium IIB eller IIC eller melanom med lymfeknuteinvolvering eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne.

Nyrecellekarsinom (RCC)

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (se pkt. 4.2 og 5.1).

OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (se pkt. 5.1).

Plateepitelkreft i hode og hals (SCCHN)

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkreft i hode og hals hos voksne med progresjon under eller etter platinabasert behandling (se pkt. 5.1).

Urotelialt karsinom

OPDIVO i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin er indisert til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter (se pkt. 4.2 og 5.1).

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes.

Adjuvant behandling av urotelialt karsinom

OPDIVO som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %, som har høy risiko for tilbakefall etter å ha gjennomgått radikal reseksjon av MIUC (se pkt. 5.1).

«Mismatch repair deficient» (dMMR) eller «microsatellite instability-high» (MSI-H) kolorektal kreft (CRC)

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) kolorektal kreft i følgende situasjoner:

- førstelinjebehandling av inoperabel eller metastatisk kolorektal kreft (se pkt. 4.2 og 5.1)
- behandling av metastatisk kolorektal kreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi (se pkt. 4.2 og 5.1)

Plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC)

OPDIVO i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %.

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi.

Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen (OC eller GEJC)

OPDIVO som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi (se pkt. 5.1).

Adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus

OPDIVO i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling hos voksne pasienter med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5 .

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må startes opp og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling.

Pasienter som for øyeblikket får intravenøs nivolumab som monoterapi, eller i kombinasjon med kjemoterapi eller kabozantinib, kan gå over til OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning.

PD-L1-testing

Hvis det spesifiseres i indikasjonen skal utvelgelse av pasienten for behandling med OPDIVO basert på PD-L1-ekspresjon, bestemmes ved hjelp av en CE-merket IVD med tilsvarende tiltenkt formål. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal en alternativ validert test brukes (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

MSI/MMR-testing

Hvis det spesifiseres i indikasjonen skal utvelgelse av pasienten for behandling med OPDIVO basert på MSI-H/dMMR-tumorstatus vurderes med en CE-merket IVD med tilsvarende tiltenkt formål. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal en alternativ validert test brukes (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

Dosering

OPDIVO som monoterapi

Anbefalt dose med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er enten nivolumab 600 mg hver 2. uke **eller** 1 200 mg hver 4. uke (se pkt. 5.1).

Dersom pasienter må bytte fra behandlingsregimet med 600 mg hver 2. uke til behandlingsregimet med 1 200 mg hver 4. uke, bør den første dosen på 1 200 mg administreres to uker etter den siste dosen på 600 mg. Dersom pasienter må bytte fra behandlingsregimet på 1 200 mg hver 4. uke til behandlingsregimet på 600 mg hver 2. uke, bør den første dosen på 600 mg administreres fire uker etter den siste dosen på 1 200 mg.

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab

Melanom

Intravenøs administrering – OPDIVO i kombinasjonsfase

Anbefalt dose med OPDIVO infusjonsvæske, oppløsning er 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke for de første 4 dosene.

Subkutan administrering – monoterapifase med OPDIVO

Anbefalt dose med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er enten 600 mg hver 2. uke **eller** 1 200 mg hver 4. uke (se pkt. 5.1). For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres:

- 3 uker etter siste dose med den intravenøse kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 600 mg hver 2. uke, eller
- 6 uker etter siste dose med den intravenøse kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 1 200 mg hver 4. uke.

Nyrecellekarsinom

Intravenøs administrering – OPDIVO i kombinasjonsfase

Anbefalt dose med OPDIVO infusjonsvæske, oppløsning er 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke for de første 4 dosene.

Subkutan administrering – monoterapifase med OPDIVO

Anbefalt dose med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er enten 600 mg hver 2. uke **eller** 1 200 mg hver 4. uke. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres:

- 3 uker etter siste dose med den intravenøse kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 600 mg hver 2. uke, eller
- 6 uker etter siste dose med den intravenøse kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 1 200 mg hver 4. uke.

dMMR eller MSI-H kolorektal kreft

Førstelinjebehandling av dMMR eller MSI-H CRC

Intravenøs administrering – OPDIVO i kombinasjonsfase

Anbefalt dose er 240 mg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for høyst 4 doser.

Subkutan administrering – monoterapifase med OPDIVO

Den anbefalte dosen OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er 600 mg hver 2. uke **eller** 1 200 mg hver 4 uke. I monoterapifasen skal den første dosen med nivolumab administreres 3 uker etter den siste dosen med den intravenøse kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab. Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Behandling av dMMR eller MSI-H CRC etter tidligere førstelinje fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi

Intravenøs administrering – OPDIVO i kombinasjonsfase

Anbefalt dose er 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene.

Subkutan administrering – monoterapifase med OPDIVO

Anbefalt dose med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er enten 600 mg hver 2. uke **eller** 1 200 mg hver 4. uke. I monoterapifasen skal den første dosen med nivolumab administreres 3 uker etter den siste dosen med den intravenøse kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab.

OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib

Nyrecellekarsinom

Anbefalt dose med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er enten 600 mg hver 2. uke **eller** 1 200 mg hver 4. uke i kombinasjon med 40 mg kabozantinib administrert oralt hver dag.

OPDIVO i kombinasjon med kjemoterapi

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Anbefalt dose med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er enten 600 mg hver 2. uke **eller** 1 200 mg hver 4. uke administrert i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1). Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Adenokarsinom i ventrikkell, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus

Anbefalt dose med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er 600 mg i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi administrert hver 2. uke (se pkt. 5.1). Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom

Intravenøs administrering – OPDIVO i kombinasjonsfase

Den anbefalte dosen med OPDIVO infusjonsvæske, oppløsning er 360 mg administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin hver 3. uke i opptil 6 sykluser.

Subkutan administrering – monoterapifase med OPDIVO

Den anbefalte dosen med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er 600 mg hver 2. uke **eller** 1 200 mg hver 4 uke (se pkt. 5.1). Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder fra første dose, alt etter hva som inntreffer først.

Behandlingsvarighet

Behandling med OPDIVO, enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler, bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten (og opptil maksimal varighet av behandlingen hvis dette er spesifisert for en indikasjon).

For adjuvant behandling er maksimal behandlingsvarighet med OPDIVO 12 måneder.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kabozantinib, skal OPDIVO fortsettes til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Kabozantinib skal fortsettes til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Se preparatomtalen for kabozantinib.

Atypisk respons (dvs. en initiell forbigående økning av tumorstørrelse eller små, nye lesjoner innen de første månedene etterfulgt av reduksjon i tumorstørrelse) har blitt sett. Det anbefales å fortsette behandling med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos klinisk stabile pasienter med tidlige tegn på sykdomsprogresjon inntil bekreftelse av sykdomsprogresjon.

Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke for OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler. Basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser er beskrevet i tabell 1. Detaljerte retningslinjer for behandling av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4. Når nivolumab administreres i kombinasjon med andre legemidler, se preparatomtalen for disse andre legemidlene når det gjelder dosering.

Tabell 1: Anbefalte behandlingsmodifikasjoner for OPDIVO eller OPDIVO i kombinasjon

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjoner
Immunrelatert pneumonitt	Grad 2 pneumonitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake, radiografiske unormaliteter bedres og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 3 eller 4 pneumonitt	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert kolitt	Grad 2 diaré eller kolitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	Grad 3 diaré eller kolitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført
	OPDIVO som monoterapi	
	OPDIVO + ipilimumab ^a	Seponer behandlingen permanent
	Grad 4 diaré eller kolitt	Seponer behandlingen permanent

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjoner
IMMUNRELATERT HEPATITT MERK: For RCC-pasienter med leverenzymøkninger som behandles med OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib , se doseringsveiledningene som etterfølger denne tabellen.	Grad 2 økt aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) eller totalbilirubin	Hold tilbake dosen(e) inntil laboratorieverdiene går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	Grad 3 eller 4 økt ASAT, ALAT eller totalbilirubin	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon	Grad 2 eller 3 økt kreatinin	Hold tilbake dosen(e) inntil kreatinin går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 4 økt kreatinin	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert endokrinopati	Symptomatisk grad 2 eller 3 hypotyreose, hypertyreose, hypofysitt Grad 2 binyreinsuffisiens Grad 3 diabetes	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider (hvis nødvendig ved symptomer på akutt inflammasjon) er fullført. Ved hormonsubstitusjonsbehandling ^b bør behandlingen opprettholdes så lenge ingen symptomer er til stede.
	Grad 4 hypotyreose Grad 4 hypertyreose Grad 4 hypofysitt Grad 3 eller 4 binyreinsuffisiens Grad 4 diabetes	Seponer behandlingen permanent
Immunrelaterte hudbivirkninger	Grad 3 utslett	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 4 utslett	Seponer behandlingen permanent
	Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Seponer behandlingen permanent (se pkt. 4.4)
Immunrelatert myokarditt	Grad 2 myokarditt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført ^c
	Grad 3 eller 4 myokarditt	Seponer behandlingen permanent
Andre immunrelaterte bivirkninger	Grad 3 (første hendelse)	Hold tilbake dosen(e)
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3, vedvarende grad 2 eller 3 til tross for behandlingsmodifikasjon, eller når kortikoiddosen ikke kan reduseres til 10 mg prednison eller tilsvarende per dag	Seponer behandlingen permanent

Merk: Toksisitetsgraderingene er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Under administrering av andre behandlingsfase (nivolumab som monoterapi) etter kombinasjonsbehandling, seponer behandlingen permanent dersom grad 3 diaré eller kolitt oppstår.

^b Anbefaling for bruk av hormonsubstitusjonsbehandling er beskrevet under pkt. 4.4.

^c Sikkerheten ved å gjenoppta behandling med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos pasienter som tidligere har hatt immunrelatert myokarditt er ikke kjent.

OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler skal seponeres permanent ved:

- Grad 4 eller tilbakevendende grad 3-bivirkninger
- Vedvarende grad 2- eller 3-bivirkninger til tross for håndtering

Pasienter som behandles med OPDIVO må få utlevert pasientkortet og bli informert om risikoene som følger bruk av OPDIVO (se også pakningsvedlegget).

Når OPDIVO administreres intravenøst i kombinasjon med ipilimumab og et av legemidlene holdes tilbake, bør det andre legemidlet også holdes tilbake. Dersom doseringen gjenopptas etter tilbakehold, bør enten den intravenøse kombinasjonsbehandlingen eller OPDIVO som monoterapi administrert intravenøst eller subkutant gjenopptas basert på evaluering av den enkelte pasient.

Når OPDIVO administreres i kombinasjon med kjemoterapi henvises det til preparatomtalene til de andre legemidlene det kombineres med for dosering. Hvis noen av legemidlene holdes tilbake kan det fortsettes med de andre legemidlene. Hvis doseringen gjenopptas etter et opphold kan enten kombinasjonsbehandlingen, OPDIVO som monoterapi eller kjemoterapi alene gjenopptas basert på evaluering av den enkelte pasient.

OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib ved RCC

Når OPDIVO brukes i kombinasjon med kabozantinib, gjelder behandlingsjusteringene angitt ovenfor i tabell 1 også for OPDIVO-komponenten. Ved økte leverenzymmer hos pasienter med RCC som behandles med OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib, gjelder i tillegg:

- Dersom ALAT eller ASAT er > 3 ganger øvre normalverdi (ULN) men ≤ 10 ganger ULN uten samtidig totalbilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både OPDIVO og kabozantinib holdes tilbake til bedring av disse bivirkningene til grad 0-1. Kortikosteroidbehandling kan vurderes. Reintroduksjon av ett av legemidlene eller reintroduksjon av begge legemidlene etter bedring kan vurderes. Ved reintroduksjon av kabozantinib, se preparatomtalen for kabozantinib.
- Dersom ALAT eller ASAT er > 10 ganger ULN eller > 3 ganger ULN med samtidig totalbilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både OPDIVO og kabozantinib seponeres permanent og kortikosteroidbehandling kan vurderes.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning hos barn under 18 år er ikke fastslått.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater for intravenøs nivolumab, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater for intravenøs nivolumab, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2.). Data fra pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for disse populasjonene. OPDIVO må administreres med forsiktighet hos pasienter med moderat (totalbilirubin $> 1,5 \times$ til $3 \times$ øvre normalverdi [ULN] og enhver ASAT) eller alvorlig (totalbilirubin $> 3 \times$ ULN og enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er til subkutan bruk

Det er viktig å sjekke hetteglassetikettene for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan formulering) og dose blir administrert til pasienten som forskrevet.

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er ikke beregnet til intravenøs administrering og må gis som subkutan injeksjon kun ved angitte doser. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning for å få den totale dosen pasienten skal ha. For instruksjoner om bruk og håndtering av OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning før administrering, se pkt. 6.6.

Administrer hele innholdet i sprøyten med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning i det subkutane vevet i abdomen eller låret over en periode på 3 til 5 minutter. Dosen skal ikke deles mellom to sprøyter eller mellom to administreringssteder. Veksle mellom injeksjonssted for påfølgende injeksjoner. Ikke injiser inn i områder der huden er øm, rød eller har blåmerker, eller områder der det er arr eller føflekker. Hvis administreringen av OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning avbrytes, kan den gjenopptas på samme sted, eller på et annet sted.

Under behandlingsforløpet med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning bør andre legemidler for subkutan administrering fortrinnsvis injiseres på forskjellige steder.

OPDIVO infusjonsvæske, oppløsning (intravenøs formulering)

Informasjon om doseringsinstruksjoner og administrasjonsmåte finnes i preparatomtalen for OPDIVO konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Undersøkelse av PD-L1-status

Ved undersøkelse av tumorens PD-L1-status er det viktig å bruke godt validert og robust metodologi.

Vurdering av MSI/MMR-status

Ved undersøkelse av tumorens MSI-H og dMMR-status er det viktig å bruke godt validert og robust metodologi.

Immunrelaterte bivirkninger

Se preparatomtalene før behandlingsstart for de andre legemidlene det skal kombineres med når nivolumab skal administreres i kombinasjon. Immunrelaterte bivirkninger har forekommet hyppigere når nivolumab ble administrert i kombinasjon med ipilimumab, sammenlignet med nivolumab som monoterapi. Immunrelaterte bivirkninger har forekommet med lignende hyppighet når OPDIVO ble administrert i kombinasjon med kabozantinib som ved monoterapi med nivolumab. Veiledningen nedenfor om immunrelaterte bivirkninger gjelder derfor for OPDIVO-komponenten i kombinasjonen, bortsett fra der annet er spesifikt nevnt. De fleste immunrelaterte bivirkningene ble bedre eller gikk tilbake med hensiktsmessig behandling, inkludert oppstart med kortikosteroider og behandlingsmodifikasjoner (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte bivirkninger som påvirker mer enn ett system i kroppen, kan oppstå samtidig.

Kardiale og pulmonale bivirkninger, inkludert lungeemboli, har også blitt rapportert med kombinasjonsterapi. Pasienter bør overvåkes kontinuerlig for kardiale og pulmonale bivirkninger, i

tillegg til kliniske tegn, symptomer og unormale laboratoriefunn som indikerer elektrolyttforstyrrelser og dehydrering før og regelmessig under behandlingen. Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab bør seponeres ved livstruende eller tilbakevendende alvorlige kardiale og pulmonale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Pasienter bør overvåkes kontinuerlig (minimum opptil 5 måneder etter siste dose) ettersom en bivirkning med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab kan forekomme når som helst i løpet av eller etter seponering av behandlingen.

Ved mistenkte immunrelaterte bivirkninger bør tilstrekkelig evaluering gjøres for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen bør nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Hvis det brukes immunsuppresjon med kortikosteroider til behandling av en bivirkning og denne er bedret, bør en nedtrapping på minst 1 måneds varighet igangsettes. En rask nedtrapping kan føre til forverring eller tilbakefall av bivirkningen. Immunsuppressiv behandling uten kortikosteroider bør legges til hvis det er en forverring eller ingen forbedring til tross for bruk av kortikosteroider.

Hos pasienter med allerede eksisterende autoimmun sykdom tyder data fra observasjonsstudier på at risikoen for immunmedierte bivirkninger etter behandling kan være høyere med immunsjekkpunkthemmere, sammenlignet med risikoen hos pasienter uten allerede eksisterende autoimmun sykdom. I tillegg var oppblussinger av den underliggende autoimmune sykdommen vanlige, men de fleste var milde og håndterbare.

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab bør ikke gjenopptas mens pasienten får immunsuppressive doser med kortikosteroider eller annen immunsuppressiv behandling. Profylaktiske antibiotika bør benyttes for å forebygge opportunistiske infeksjoner hos pasienter som får immunsuppressiv behandling.

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår og ved enhver livstruende immunrelatert bivirkning.

Immunrelatert pneumonitt

Alvorlig pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, inkludert fatale hendelser, er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt slik som radiografiske endringer (f.eks. fokale mattglassfortetninger, flekkvise fortetninger), dyspné og hypoksi. Infeksjons- og sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved pneumonitt av grad 3 eller 4 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag.

Ved pneumonitt av grad 2 (symptomatisk) skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelatert kolitt

Alvorlig diaré eller kolitt er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for diaré og tilleggssymptomer fra kolitt, slik som abdominalsmerter og slim eller blod i avføring. Cytomegalovirus (CMV)-infeksjon/reaktivering er rapportert hos pasienter med kortikosteroid-refraktær immunrelatert kolitt. Infeksiøs diaré og diaré av annet opphav skal utelukkes, og hensiktsmessige laboratorieprøver og undersøkelser må utføres.

Om diagnosen kortikosteroid-refraktær immunrelatert kolitt bekreftes, skal det vurderes om det skal legges til et immunsuppressivt legemiddel til kortikosteriodbehandlingen eller om kortikosteriodbehandlingen skal erstattes med annen behandling.

Ved diaré eller kolitt av grad 4 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Nivolumab som monoterapi bør holdes tilbake ved diaré eller kolitt av grad 3, og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab som monoterapi gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, må nivolumab som monoterapi seponeres permanent. Diaré eller kolitt av grad 3 observert med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab krever permanent seponering av behandlingen og oppstart av kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved diaré eller kolitt av grad 2 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake. Vedvarende diaré eller kolitt bør behandles med kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelatert hepatitt

Alvorlig hepatitt er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hepatitt slik som økninger i transaminase og totalbilirubin. Infeksjons- og sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved økning av transaminase eller totalbilirubin av grad 3 eller 4 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved økning av transaminase eller totalbilirubin av grad 2 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake. Vedvarende økning av disse laboratorieverdiene bør behandles med kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon

Alvorlig nefritt og nyredysfunksjon er observert ved monoterapibehandling eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på nefritt eller nyredysfunksjon. De fleste pasientene har asymptomatiske økninger i serumkreatinin. Sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved økt serumkreatinin av grad 4 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved økt serumkreatinin av grad 2 eller 3 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon

1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelaterte endokrinopatii

Alvorlige endokrinopatii, inkludert hypotyreose, hypertyreose, binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt), hypofysitt (inkludert hypopituitarisme), diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på endokrinopatii og for hyperglykemi og endringer i tyreoidfunksjon (ved oppstart av behandling, periodisk under behandling, og som indikert basert på klinisk evaluering). Pasienter kan oppleve fatigue, hodepine, endringer i mental status, abdominalsmerter, uvanlig avføringsmønster og hypotensjon, eller uspesifikke symptomer som kan ligne andre årsaker, som for eksempel hjernemetastaser eller underliggende sykdom. Med mindre en alternativ etiologi har blitt identifisert, bør tegn eller symptomer på endokrinopatii anses som immunrelaterte.

Ved symptomatisk hypotyreose skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og hormonsubstitusjon for tyreoida innledes, hvis nødvendig. Ved symptomatisk hypertyreose skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake, og antityreoid midler bør innledes, hvis nødvendig. Kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag bør også vurderes ved mistanke om akutt inflammasjon i tyreoida. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Overvåkning av tyreoidfunksjon bør fortsette for å sikre at riktig hormonsubstitusjon benyttes. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved livstruende hypertyreose eller hypotyreose.

Ved symptomatisk binyreinsuffisiens av grad 2 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og fysiologisk kortikosteroids substitusjon innledes, hvis nødvendig. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved alvorlig (grad 3) eller livstruende (grad 4) binyreinsuffisiens. Overvåkning av binyrefunksjon og hormonnivåer bør fortsette for å sikre at riktig kortikosteroids substitusjon benyttes.

Ved symptomatisk hypofysitt av grad 2 eller 3 skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og hormonsubstitusjon innledes, hvis nødvendig. Kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag bør vurderes ved mistanke om akutt inflammasjon i hypofysen. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved livstruende (grad 4) hypofysitt. Overvåkning av hypofysefunksjonen og hormonnivåer bør fortsette for å sikre at riktig hormonsubstitusjon benyttes.

Ved symptomatisk diabetes skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og insulinbehandling innledes, hvis nødvendig. Overvåkning av blodsukker bør fortsette for å sikre at riktig insulinbehandling blir gitt. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved livstruende diabetes.

Immunrelaterte hudbivirkninger

Alvorlig utslett er observert med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og sjeldnere med nivolumab som monoterapi (se pkt. 4.8). Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal holdes tilbake ved utslett av grad 3 og seponeres ved utslett av grad 4. Alvorlig utslett bør behandles med kortikosteroider i høye doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Sjeldne tilfeller av SJS og TEN, noen med dødelig utfall, er observert. Dersom symptomer eller tegn på SJS eller TEN oppstår, bør behandlingen med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres og pasienten henvises til et spesialisert senter for utredning og behandling. Dersom pasienten har utviklet SJS eller TEN ved bruk av nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, anbefales permanent seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Forsiktighet bør utvises når det vurderes bruk av nivolumab hos en pasient som tidligere har hatt en alvorlig eller livstruende hudbivirkning, ved tidligere behandling med andre immunstimulerende kreftlegemidler.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Følgende immunrelaterte bivirkninger ble rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene som ble behandlet med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab i kliniske studier på tvers av doser og tumortyper: pankreatitt, uveitt, demyelinisering, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve og 6. hjernenerve), Guillain-Barrés syndrom, myasthenia gravis, myastenisk syndrom, aseptisk meningitt, encefalitt, gastritt, sarkoidose, duodenitt, myositt, myokarditt, rabdomyolyse og myelitt. Tilfeller av Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom, hypoparatyreose, og ikke-infeksiøs cystitt har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.2 og 4.8).

Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger må det gjøres en hensiktsmessig evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på bivirkningens alvorlighetsgrad skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår, og ved enhver livstruende immunrelatert bivirkning.

Tilfeller av myotoksisitet (myositt, myokarditt og rabdomyolyse), noen med fatalt utfall, er rapportert med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer på myotoksisitet, skal nøye overvåking igangsettes og pasienten umiddelbart henvises til spesialist for vurdering og behandling. Ut ifra alvorlighetsgraden av myotoksisiteten, skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake eller seponeres (se pkt. 4.2) og egnet behandling innledes.

En grundig vurdering må gjøres dersom diagnosen myokarditt mistenkes. Pasienter med hjerte- eller hjerte-lungesyntomer bør utredes for potensiell myokarditt. Ved mistanke om myokarditt, bør behandling med en høy dose steroider (prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag) raskt igangsettes og en kardiologisk konsultasjon med diagnostisk undersøkelse i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer skal raskt utføres. Så snart en myokardittdiagnose er fastslått, skal behandling med nivolumab, eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, holdes tilbake eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Transplantatavstøtning av solide organer har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med nivolumab kan øke risikoen for transplantatavstøtning hos mottakere av solide organer. Fordelen av behandling med nivolumab versus risiko for mulig transplantatavstøtning bør vurderes hos disse pasientene.

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) har blitt observert med nivolumab som monoterapi og med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. Forsiktighet skal utvises når nivolumab administreres som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab. Hvis HLH blir bekreftet, skal administrering av nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres og behandling for HLH initieres.

Tilfeller av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og transplantasjonsrelatert mortalitet (TRM) er observert ved oppfølgingen av pasienter med klassisk Hodgkins lymfom som gjennomgår allogen hematopoietisk stamcellebehandling (HSCT) etter tidligere eksponering for intravenøs nivolumab. Potensiell nytte av HSCT og mulig økt risiko for transplantasjonsrelaterte komplikasjoner bør nøye vurderes i hvert enkelt tilfelle. Hos pasienter behandlet med intravenøs nivolumab i etterkant av allogen HSCT er det etter markedsføring rapportert alvorlig GVHD som inntreffer raskt, noen med fatalt utfall. Behandling med nivolumab kan øke risikoen for alvorlig GVHD og død hos pasienter som har gjennomgått allogen HSCT, hovedsakelig hos dem som har hatt GVHD tidligere. Hos disse pasientene bør nytten av behandling med nivolumab vurderes opp mot den potensielle risikoen.

Infusjonsreaksjoner (intravenøs formulering)

Alvorlige infusjonsreaksjoner er rapportert i kliniske studier med intravenøs nivolumab eller intravenøs nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Ved tilfelle av alvorlig eller livstruende infusjonsreaksjon skal infusjonen av intravenøs nivolumab eller intravenøs nivolumab i kombinasjon med ipilimumab avsluttes og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes. Pasienter med milde eller moderate infusjonsreaksjoner kan få intravenøs nivolumab eller intravenøs nivolumab i kombinasjon med ipilimumab med tett oppfølging og premedisinering i henhold til lokale retningslinjer for profylakse av infusjonsreaksjoner.

Sykdomsspesifikke forholdsregler

Avansert melanom

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser, autoimmun sykdom og pasienter som hadde fått systemiske immunsuppressiva før inklusjon i studien, var ekskludert fra de pivotale kliniske studiene med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.5 og 5.1). Pasienter med okulært/uvealt melanom var ekskludert fra pivotale kliniske studier på melanom. I tillegg ekskluderte CA209037 pasienter med bivirkninger av grad 4 relatert til anti-CTLA-4 behandling (se pkt. 5.1). Pasienter med funksjonsscore 2 ved baseline, leptomeningeale metastaser som var behandlet, okulært/uvealt melanom, autoimmun sykdom og pasienter som hadde bivirkninger av grad 3-4 relatert til tidligere behandling med anti-CTLA-4 ble inkludert i studie CA209172 (se pkt. 5.1). På grunn av manglende data for pasienter som hadde fått systemiske immunsuppressiva før inklusjon i studien, og for pasienter med aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser, bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Sammenlignet med nivolumab som monoterapi gir kombinasjon av nivolumab med ipilimumab en økning i PFS kun hos pasienter med lav PD-L1-ekspresjon i tumor. Forbedringen i OS var tilsvarende for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og nivolumab som monoterapi hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon i tumor ($PD-L1 \geq 1\%$). Før oppstart av kombinasjonsbehandlingen rådes leger til å evaluere de individuelle pasient- og tumorkarakteristikkene nøye, og ta i betraktning de observerte fordeler og toksisiteten til kombinasjonen i forhold til nivolumab som monoterapi (se pkt. 4.8 og 5.1).

Bruk av nivolumab hos melanompasienter med raskt progredierende sykdom

Leger bør vurdere den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før behandling startes opp hos pasienter med raskt progredierende sykdom (se pkt. 5.1).

Adjuvant behandling av melanom

Det foreligger ingen data vedrørende adjuvant behandling hos pasienter med melanom med følgende risikofaktorer (se pkt. 4.5 og 5.1):

- pasienter med tidligere autoimmun sykdom, og enhver tilstand som krever systemisk behandling med enten kortikosteroider (≥ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig) eller andre immunsuppressive legemidler
- pasienter som tidligere har fått behandling mot melanom (med unntak av pasienter behandlet med kirurgi, adjuvant radioterapi etter nevrokirurgisk reseksjon av lesjoner i sentralnervesystemet og tidligere adjuvant interferon fullført ≥ 6 måneder før randomisering)
- pasienter som tidligere har fått behandling med anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- eller anti-CTLA-4-antistoff (inkludert ipilimumab eller noe annet antistoff eller legemiddel som retter seg spesifikt mot T-celle-kostimulering eller sjekkpunktsignalveier)
- pasienter under 18 år.

På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Ikke-småcellet lungekreft

Behandling av NSCLC etter tidligere kjemoterapi

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller autoimmune sykdommer, symptomatisk interstitiell lungesykdom og pasienter som hadde mottatt systemiske immunsuppressiva før inklusjon ble ekskludert fra de pivotale kliniske studiene på ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (se pkt. 4.5 og 5.1). Pasienter med funksjonsscore 2 ved baseline ble inkludert i studie CA209172 (se pkt. 5.1). På grunn av manglende data for pasienter med autoimmune sykdommer, symptomatisk interstitiell lungesykdom, aktive hjernemetastaser og pasienter som hadde mottatt systemiske immunsuppressiva før inklusjon i studien, bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Leger bør ta hensyn til den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før oppstart av behandling hos pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom. Ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom ble det observert et høyere antall dødsfall innen 3 måneder med nivolumab sammenlignet med docetaxel. Faktorer assosiert med tidlig død var dårligere prognostiske faktorer og/eller mer aggressiv sykdom, kombinert med lav eller ingen PD-L1-ekspresjon i tumor (se pkt. 5.1).

Nyrecellekarsinom

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab

Pasienter med tidligere samtidige hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra de kliniske studiene med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

Pasienter med aktive hjernemetastaser, autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert fra de kliniske studiene med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib (se pkt. 4.5 og 5.1). I fravær av data skal nivolumab i kombinasjon med kabozantinib brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på et individuelt grunnlag.

Når nivolumab er gitt sammen med kabozantinib, er det rapportert større hyppighet av ALAT- og ASAT-økninger av grad 3 og 4 i forhold til ved monoterapi med nivolumab hos pasienter med avansert RCC (se pkt. 4.8). Leverenzymene bør overvåkes før oppstart av og periodisk gjennom behandlingen. Retningslinjer for medisinsk håndtering bør følges for begge legemidlene (se pkt. 4.2 og preparatomtalen for kabozantinib).

Hode- og halskreft

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon eller karsinom i nasofarynks eller spyttkjertel som de primære tumorstedene ble ekskludert fra den kliniske studien på plateepitelkreft i hode og hals (SCCHN) (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Leger bør ta hensyn til den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før oppstart av behandling hos pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom. Ved hode- og halskreft ble det observert et høyere antall dødsfall innen 3 måneder med nivolumab sammenlignet med docetaxel. Faktorer assosiert med tidlig død var ECOG-funksjonsstatus, rask progressiv sykdom etter tidligere platinaterapi og høy tumorbyrde.

Urotelialt karsinom

Behandling av avansert urotelialt karsinom

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra de kliniske studiene på urotelialt karsinom (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Adjuvant behandling av urotelialt karsinom

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline (unntatt pasienter med funksjonsscore på 2 ved baseline som ikke har mottatt neoadjuvant cisplatinbasert kjemoterapi og som anses som ikke kvalifisert for adjuvant kjemoterapi med cisplatin), tegn på sykdom etter kirurgi, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på adjuvant behandling av urotelialt karsinom (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

dMMR eller MSI-H kolorektal kreft

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på dMMR eller MSI-H metastatisk CRC (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab i kombinasjon med ipilimumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Førstelinjebehandling av ESCC

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, enhver hjernemetastase i anamnesen, aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon eller høy risiko for blødning eller fistel på grunn av tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende tumoren i øsofagus, ble ekskludert fra den kliniske studien på ESCC (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Behandling av ESCC etter tidligere førstelinje kjemoterapi

Majoriteten av klinisk tilgjengelig data om plateepitelkarsinom i øsofagus er hos pasienter av asiatisk opprinnelse (se pkt. 5.1)

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, hjernemetastaser som var symptomatiske eller som krevde behandling, tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende øsofagus (f.eks. aorta eller luftveier), aktiv autoimmun sykdom, eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på ESCC (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Leger bør vurdere den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før behandling startes opp hos pasienter med ESCC. Et større antall dødsfall ble observert innen 2,5 måneder etter randomisering med nivolumab sammenlignet med kjemoterapi. Ingen spesifikke(e) faktor(er) assosiert med tidlig død kunne identifiseres (se pkt. 5.1).

Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, som ikke hadde fått samtidig kjemoradioterapi (CRT) forut for kirurgi, med operabel sykdom i stadium IV, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på kreft i øsofagus og den gastroøsofageale overgangen (se pkt. 4.5 and 5.1). På grunn av manglende data bør

nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus

Pasienter som hadde ECOG-funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, ubehandlet metastase i sentralnervesystemet, aktiv, kjent eller mistenkt autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på adenokarsinom i ventrikkel, GEJ eller øsofagus (se pkt. 4.5 og 5.1). I fravær av data skal nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi brukes med forsiktighet hos disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Studien CA209649 ekskluderte pasienter med kjent positiv HER2-status. Pasienter med ubestemt status fikk lov til å delta i studien og representerte 40,3 % av pasientene (se pkt. 5.1).

OPDIVO inneholder polysorbat 80 (E433)

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg polysorbat 80 i hvert 5 ml hetteglass. Dette tilsvarer 5 mg/10 ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

Pasientkort

Alle som forskriver OPDIVO må være kjent med legeinformasjonen og retningslinjer for behandling. Forskriveren må diskutere risikoen av behandling med OPDIVO med pasienten. Pasienten vil få tildelt pasientkortet med hver resept.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff, og farmakokinetiske interaksjonsstudier har ikke blitt utført. Monoklonale antistoffer metaboliseres ikke av cytokrom P450-enzym (CYP) eller andre legemiddelmetaboliserende enzymer. Det antas derfor ikke at farmakokinetikken til nivolumab påvirkes når samtidig administrerte legemidler hemmer eller induserer disse enzymene.

Andre typer interaksjoner

Systemisk immunsuppresjon

Bruk av systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva ved baseline før behandling med nivolumab igangsettes, bør unngås på grunn av den potensielle innvirkningen på den farmakodynamiske aktiviteten. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes etter oppstart av nivolumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger. Foreløpige resultater viser at bruk av systemiske immunsuppressiva etter oppstart av nivolumabbehandling, ikke synes å motvirke responsen på nivolumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av nivolumab hos gravide kvinner. Studier i dyr har vist embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3). Det er kjent at humant IgG4 krysser placenta. Nivolumab er et IgG4 og har derfor potensiale til å overføres fra mor til fosteret under utvikling. Nivolumab er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre klinisk nytte oppveier potensiell risiko. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon i minst 5 måneder etter siste dose med nivolumab.

Amming

Det er ukjent hvorvidt nivolumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Da mange legemidler inkludert antistoffer kan utskilles i morsmelk, kan en risiko for det nyfødte barnet/spedbarnet ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om ammingen skal avbrytes eller behandlingen med nivolumab skal seponeres, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å undersøke effekten av nivolumab på fertilitet. Effekten av nivolumab på mannlig og kvinnelig fertilitet er derfor ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør tilrådes å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner på grunn av potensielle bivirkninger, slik som fatigue (se pkt. 4.8), inntil de er sikre på at nivolumab ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Nivolumab som monoterapi (se pkt. 4.2)

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I det kombinerte datasettet for nivolumab som monoterapi administrert intravenøst på tvers av tumortyper (n = 4 646), med oppfølging fra minimum 2,3 til 28 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) fatigue (44 %), muskel- og skjelettsmerter (28 %), diaré (26 %), utslett (24 %), hoste (22 %), kvalme (22 %), kløe (19 %), redusert appetitt (17 %), artralgi (17 %) forstoppelse (16 %), dyspné (16 %), abdominalsmerter (15 %), øvre luftveisinfeksjon (15 %), feber (13 %), hodepine (13 %), anemi (13 %) og oppkast (12 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 44 %, med 0,3 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemidlet. Med minimum 63 måneders oppfølging i NSCLC, ble ingen nye sikkerhetssignaler identifisert.

Sikkerheten til nivolumab administrert subkutant var lik den kjente sikkerhetsprofilen til den intravenøse formuleringen av nivolumab, med ytterligere en bivirkning: reaksjoner på injeksjonsstedet (7 % i den subkutane nivolumab-armen (n = 247) vs. 0 % i armen med intravenøs nivolumab (n = 245)).

Bivirkningstabell

Bivirkningene rapportert i det kombinerte datasettet for pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi (n = 4 646) vises i tabell 2. Bivirkningene er presentert i henhold til organsystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger med nivolumab som monoterapi

	Nivolumab som monoterapi
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	infeksjon i øvre luftveier
Vanlige	pneumoni ^a , bronkitt
Sjeldne	aseptisk meningitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Sjeldne	histiocytisk nekrotiserende lymfadenitt (Kikuchi lymfadenitt)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	lymfopeni ^b , anemi ^{b,i} , leukopeni ^b , nøyтроpeni ^{a,b} , trombocytopeni ^b
Mindre vanlige	eosinofili
Ikke kjent	hemofagocytisk lymfohistiocytose

Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon (inkludert cytokinfrigjøringssyndrom), overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon)
Mindre vanlige	sarkoidose
Ikke kjent	transplantatavstøtning av solide organer ^f
Endokrine sykdommer	
Vanlige	hypotyreose, hypertyreose, tyreoiditt
Mindre vanlige	binyreinsuffisiens ^j , hypopituitarisme, hypofysitt, diabetes mellitus
Sjeldne	diabetisk ketoacidose, hypoparatyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	redusert appetitt, hyperglykemi ^b
Vanlige	Dehydrering, redusert vekt, hypoglykemi ^b
Mindre vanlige	metabolsk acidose
Ikke kjent	tumorlysesyndrom ^g
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	hodepine
Vanlige	perifer nevropati, svimmelhet
Mindre vanlige	polynevropati, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve og 6. hjernenerve)
Sjeldne	Guillain-Barrés syndrom, demyelinisering, myastenisk syndrom, encefalitt ^{a, k} , optikusnevritt
Ikke kjent	myelitt (inkludert transvers myelitt)
Øyesykdommer	
Vanlige	tåkesyn, tørre øyne
Mindre vanlige	uveitt
Ikke kjent	Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom ^f
Hjertesykdommer	
Vanlige	takykardi, atrieflimmer
Mindre vanlige	myokarditt ^a , perikardielle lidelser ^h , arytmi (inkludert ventrikulær arytmi)
Karsykdommer	
Vanlige	hypertensjon
Sjeldne	vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	dyspné ^a , hoste
Vanlige	pneumonitt ^a , pleuraeffusjon
Mindre vanlige	lungeinfiltrasjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse
Vanlige	kolitt ^a , stomatitt, munntørhet
Mindre vanlige	pankreatitt, gastritt
Sjeldne	sår på tolvfingertarmen, eksokrin pankreasinsuffisiens, cøliaki
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	hepatitt, kolestase
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	utslett ^c , kløe
Vanlige	vitiligo, tørr hud, erytem, alopeci
Mindre vanlige	psoriasis, rosacea, erythema multiforme, urtikaria
Sjeldne	toksisk epidermal nekrolyse ^{a, d} , Stevens-Johnsons syndrom ^a
Ikke kjent	lichen sclerosus ^g , annet lichenoid utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	muskel- og skjelettsmerter ^e , artralgi
Vanlige	artritt
Mindre vanlige	polymyalgi revmatika
Sjeldne	Sjøgrens syndrom, myopati, myositt (inkludert polymyositt) ^a , rabdomyolyse ^{a,d}
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	nyresvikt (inkludert akutt nyreskade) ^a
Sjeldne	tubulær interstitiell nefritt, ikke-infeksiøs cystitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	fatigue, feber
Vanlige	smerter, brystmerter, ødem ^l , reaksjon på injeksjonsstedet ^m
Undersøkelser^b	
Svært vanlige	økt ASAT, hyponatremi, hypoalbuminemi, økt alkalisk fosfatase, økt kreatinin, økt ALAT, økt lipase, hyperkalemi, økt amylase, hypokalsemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hyperkalsemi
Vanlige	økt totalbilirubin, hypernatremi, hypermagnesemi

Det kan være at den underliggende sykdommen også medvirker til bivirkningsfrekvensene som er presentert i tabell 2 og at de ikke kan tilskrives nivolumab alene.

^a Fatale tilfeller er rapportert i avsluttede eller pågående kliniske studier.

^b Frekvensene for laboratorietermene reflekterer andelen pasienter som opplevde en forverring av laboratoriemålinger fra baseline. Se "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger: unormale laboratoriefunn" nedenfor.

^c Utslett er en sammensatt betegnelse som inkluderer makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, kløende utslett, follikulært utslett, makuløst utslett, morbilliformt utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, vesikuløst utslett, eksfoliativt utslett, dermatitt, akneiform dermatitt, allergisk dermatitt, atopisk dermatitt, bulløs dermatitt, eksfoliativ dermatitt, psoriasislignende dermatitt, legemiddelutslett og pemfigoid.

^d Rapportert også i studier utenfor det kombinerte datasettet. Frekvensen er basert på eksponering over hele studieprogrammet.

^e Muskel- og skjelettsmerter er en sammensatt betegnelse som inkluderer ryggmerter, skjelettsmerter, brystmerter fra muskler og skjelett, ubehag i muskler og skjelett, myalgi, interkostalmyalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremitetene og smerter i ryggraden.

^f Hendelse etter markedsføring (se også pkt. 4.4).

^g Rapportert i kliniske studier og etter markedsføring.

^h Perikardielle lidelser er en sammensatt betegnelse som inkluderer perikarditt, perikardeffusjon, hjertetamponade og Dresslers syndrom.

ⁱ Anemi er en sammensatt betegnelse som inkluderer blant andre årsakene hemolytisk anemi og autoimmun anemi, redusert hemoglobin, jernmangelanemi og redusert antall røde blodceller.

^j Inkluderer binyreinsuffisiens, akutt binyrebarksvikt og sekundær binyrebarksvikt.

^k Inkluderer encefalitt og limbisk encefalitt.

^l Ødem er en sammensatt betegnelse som inkluderer generalisert ødem, perifert ødem, perifer hevelse og hevelse.

^m Rapportert i en studie utenfor det kombinerte datasettet (relatert til subkutan injeksjon). Frekvensen er basert på eksponering for OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning i CA20967T og inkluderer erytem på injeksjonsstedet, smerter på applikasjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, erytem på applikasjonsstedet, utslett på applikasjonsstedet, misfarging på injeksjonsstedet, betennelse på injeksjonsstedet og kløe på injeksjonsstedet.

Nivolumab i kombinasjon med andre legemidler (se pkt. 4.2)

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Når nivolumab administreres i kombinasjon, henvises det til preparatomtalen for de andre legemidlene for ytterligere informasjon om sikkerhetsprofilen før behandlingsstart.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)

I det kombinerte datasettet for nivolumab administrert i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi) på tvers av tumortyper (n = 2 294), med oppfølging fra minimum 6 til 47 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) fatigue (49 %), diaré (37 %), utslett (37 %), kvalme (30 %), kløe (29 %), muskel- og skjelettsmerter (27 %), feber (24 %), redusert appetitt (23 %), hoste (22 %), oppkast (19 %), forstoppelse (19 %), artralgi (19 %), abdominalsmerter (19 %), dyspné (18 %), hypotyreose (16 %), hodepine (15 %), infeksjon i øvre luftveier (15 %), ødem (13 %) og svimmelhet (10 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 67 % for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), med 0,7 % fatale bivirkninger tilskrevet

studielegemiddel. Blant pasienter behandlet med nivolumab 1 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 3 mg/kg, ble fatigue (62 %), utslett (57 %), diaré (52 %), kvalme (42 %), kløe (40 %), feber (36 %) og hodepine (26 %) rapportert med en forekomst ≥ 10 % høyere enn forekomstene rapportert i det kombinerte datasettet for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi). Blant pasienter behandlet med nivolumab 360 mg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg og kjemoterapi, ble anemi (32 %) og nøyтроpeni (15 %) rapportert med en forekomst ≥ 10 % høyere enn forekomstene rapportert i det kombinerte datasettet for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi).

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi

I det kombinerte datasettet for 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi på tvers av tumortyper (n = 1 572) med oppfølging på minimum mellom 7,4 og 20 måneder for adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus, ESCC eller urotelialt karsinom, eller etter 3 behandlingssykluser for operabel NSCLC, var de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) kvalme (51 %), fatigue (41 %), perifer nevropati (34 %), redusert appetitt (32 %), forstoppelse (31 %), diaré (30 %), oppkast (26 %), stomatitt (19 %), abdominalsmerter (19 %), utslett (19 %), muskel- og skjelettsmerter (18 %), feber (17 %), ødem (inkludert perifert ødem) (13 %), hoste (12 %) og hypoalbuminemi (10 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 72 % for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, med 1,3 % fatale bivirkninger tilskrevet nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi. Median varighet av behandling var 6,44 måneder (95 % KI: 5,95, 6,80) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, 4,34 måneder (95 % KI: 4,04, 4,70) for kjemoterapi for adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus, eller ESCC og 7,39 måneder (95 % KI: 7,06, 8,38) for urotelialt karsinom. For operabel NSCLC fikk 93 % av pasientene 3 sykluser med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

I datasettet for nivolumab intravenøs formulering 240 mg hver 2. uke i kombinasjon med kabozantinib 40 mg én gang daglig ved RCC (n = 320), med en minimum oppfølging på 16,0 måneder, var de hyppigste bivirkningene (≥ 10 %) diaré (64,7 %), fatigue (51,3 %), palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (40,0 %), stomatitt (38,8 %), muskel- og skjelettsmerter (37,5 %), hypertensjon (37,2 %), utslett (36,3 %), hypotyreose (35,6 %), redusert appetitt (30,3 %), kvalme (28,8 %), abdominalsmerter (25,0 %), dysgeusi (23,8 %), øvre luftveisinfeksjon (20,6 %), hoste (20,6 %), kløe (20,6 %), artralgi (19,4 %), oppkast (18,4 %), dysfoni (17,8 %), hodepine (16,3 %), dyspepsi (15,9 %), svimmelhet (14,1 %), forstoppelse (14,1 %), feber (14,1 %), ødem (13,4 %), muskelspasmer (12,2 %), dyspné (11,6 %), proteinuri (10,9 %) og hypertyreose (10,0 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 78 %, med 0,3 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemidlet.

Bivirkningstabell

Bivirkningene rapportert i det kombinerte datasettet for pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi) (n = 2 294), nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (n = 1 572) og nivolumab i kombinasjon med kabozantinib (n = 320) vises i tabell 3. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data etter markedsføring). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger med nivolumab i kombinasjon med andre legemidler

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Svært vanlige	infeksjon i øvre luftveier		infeksjon i øvre luftveier
Vanlige	pneumoni, bronkitt, konjunktivitt	infeksjon i øvre luftveier, pneumoni ^a	pneumoni
Sjeldne	aseptisk meningitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	anemi ^{b,i} , trombocytopeni ^b , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , nøytropeni ^b	nøytropeni ^b , anemi ^{b,i} , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , trombocytopeni ^b	anemi ^b , trombocytopeni ^b , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , nøytropeni ^b
Vanlige	eosinofili	febril nøytropeni ^a	eosinofili
Mindre vanlige	febril nøytropeni	eosinofili	
Ikke kjent	hemofagocytisk lymfohistiocytose		
Forstyrrelser i immunsystemet			
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon (inkludert cytokinfrigjøringsyndrom), overfølsomhet	overfølsomhet, infusjonsrelatert reaksjon (inkludert cytokinfrigjøringsyndrom)	overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon)
Mindre vanlige			infusjonsrelatert overfølsomhetsreaksjon
Sjeldne	sarkoidose		
Ikke kjent	transplantatavstøtning av solide organer ^f		
Endokrine sykdommer			
Svært vanlige	hypotyreose		hypotyreose, hypertyreose
Vanlige	hypertyreose, tyreoiditt, binyreinsuffisiens, hypofysitt, hypopituitarisme, diabetes mellitus	hypotyreose, hypertyreose, diabetes mellitus	binyreinsuffisiens
Mindre vanlige	diabetisk ketoacidose	binyreinsuffisiens, tyreoiditt, hypopituitarisme, hypofysitt	hypofysitt, tyreoiditt
Sjeldne	hypoparatyreose		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	redusert appetitt, hyperglykemi ^b , hypoglykemi ^b	redusert appetitt, hypoalbuminemi, hyperglykemi ^b , hypoglykemi ^b	redusert appetitt, hypoglykemi ^b , hyperglykemi ^b , redusert vekt
Vanlige	dehydrering, hypoalbuminemi, hypofosfatemi, redusert vekt	hypofosfatemi	dehydrering
Mindre vanlige	metabolsk acidose		
Sjeldne		tumorlysesyndrom	
Ikke kjent	tumorlysesyndrom ^g		

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	hodepine, svimmelhet	perifer nevropati	dysgeusi, svimmelhet, hodepine
Vanlige	perifer nevropati	parestesi, svimmelhet, hodepine	perifer nevropati
Mindre vanlige	polynevropati, peroneuslammelse, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve og 6. hjernenerve), encefalitt, myasthenia gravis		autoimmun encefalitt, Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom
Sjeldne	Guillain-Barrés syndrom, nevritt, myelitt (inkludert transvers myelitt), optikusnevritt	Guillain-Barrés syndrom, encefalitt	
Ikke kjent		myelitt (inkludert transvers myelitt), optikusnevritt	
Sykdommer i øre og labyrint			
Vanlige			tinnitus
Øyesykdommer			
Vanlige	tåkesyn, tørre øyne	tørre øyne, tåkesyn	tørre øyne, tåkesyn
Mindre vanlige	uveitt, episkleritt	uveitt	uveitt
Sjeldne	Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom		
Hjertesykdommer			
Vanlige	takykardi, atrieflimmer	takykardi, atrieflimmer	atrieflimmer, takykardi
Mindre vanlige	myokarditt ^a , arytm (inkludert ventrikulær arytm) ^a , bradykardi	myokarditt	myokarditt
Ikke kjent	perikardielle lidelser ^h		
Karsykdommer			
Svært vanlige			hypertensjon
Vanlige	hypertensjon	trombose ^{a, j} , hypertensjon, vaskulitt	trombose ^j
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	hoste, dyspné	hoste	dysfoni, dyspné, hoste
Vanlige	pneumonitt ^a , lungeemboli ^a , pleuraeffusjon	pneumonitt ^a , dyspné	pneumonitt, lungeemboli, pleuraeffusjon, epistakse

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse	diaré ^a , stomatitt, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse	diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse, stomatitt, abdominalsmerter, dyspepsi
Vanlige	kolitt ^a , pankreatitt, stomatitt, gastritt, munntørrehet	kolitt, munntørrehet	kolitt, gastritt, oral smerte, munntørrehet, hemoroider
Mindre vanlige	duodenitt	pankreatitt	pankreatitt, tynntarmsperforasjon ^a , glossodyn
Sjeldne	tarmperforasjon ^a , eksokrin pankreasinsuffisiens, cøliaki		
Ikke kjent		eksokrin pankreasinsuffisiens, cøliaki	eksokrin pankreasinsuffisiens, cøliaki
Sykdommer i lever og galleveier			
Vanlige	hepatitt		hepatitt
Mindre vanlige		hepatitt	
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	utslett ^c , kløe	utslett ^c , kløe	palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, utslett ^c , kløe
Vanlige	alopesi, vitiligo, urtikaria, tørr hud, erytem,	palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, hyperpigmentering av hud, alopesi, tørr hud, erytem	alopesi, tørr hud, erytem, forandringer i hårfarge
Mindre vanlige	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, psoriasis, annet lichenoid utslett		psoriasis, urtikaria
Sjeldne	toksisk epidermal nekrolyse ^{a,d} , lichen sclerosus		
Ikke kjent			lichen sclerosus, annet lichenoid utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	muskel- og skjelettsmerter ^e , artralgi	muskel- og skjelettsmerter ^e	muskel- og skjelettsmerter ^e , artralgi, muskelspasmer
Vanlige	muskelspasmer, muskelsvakhet, artritt	artralgi, muskelsvakhet	artritt
Mindre vanlige	polymyalgia revmatika, myopati, myositt (inkludert polymyositt) ^a		myopati, osteonekrose i kjeven, fistel
Sjeldne	spondylartropati, Sjøgrens syndrom, rabdomyolyse ^a		

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Sykdommer i nyre og urinveier			
Svært vanlige			proteinuri
Vanlige	nyresvikt (inkludert akutt nyreskade) ^a	nyresvikt ^a	nyresvikt, akutt nyreskade
Mindre vanlige	tubulointerstitiell nefritt, nefritt	ikke-infeksiøs cystitt, nefritt	nefritt
Sjeldne	ikke-infeksiøs cystitt		ikke-infeksiøs cystitt ^b
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	fatigue, feber, ødem (inkludert perifert ødem)	fatigue, feber, ødem (inkludert perifert ødem)	fatigue, feber, ødem
Vanlige	brystsmerter, smerter, frysninger	malaise	smerter, brystsmerter
Undersøkelser			
Svært vanlige	økt alkalisk fosfatase ^b , økt ASAT ^b , økt ALAT ^b , økt totalbilirubin ^b , økt kreatinin ^b , økt amylase ^b , økt lipase ^b , hyponatremi ^b , hyperkalemi ^b , hypokalemi ^b , hyperkalsemi ^b , hypokalsemi ^b	hypokalsemi ^b , økt ASAT ^b , økt ALAT ^b , hyponatremi ^b , økt amylase ^b , hypomagnesemi ^b , økt alkalisk fosfatase ^b , hypokalemi ^b , økt kreatinin ^b , økt lipase ^b , hyperkalemi ^b , økt totalbilirubin ^b ,	økt alkalisk fosfatase ^b , økt ALAT ^b , økt ASAT ^b , økt totalbilirubin ^b , økt kreatinin ^b , økt amylase ^b , økt lipase ^b , hypokalemi ^b , hypomagnesemi ^b , hyponatremi ^b , hypokalsemi ^b , hyperkalsemi ^b , hypofosfatemi ^b , hyperkalemi ^b , hypermagnesemi ^b , hypernatremi ^b
Vanlige	hypernatremi ^b , hypermagnesemi ^b , økt tyreostimulerende hormon, økt gammaglutamyltransferase	hypernatremi ^b , hyperkalsemi ^b , hypermagnesemi ^b	økt blodkolesterol, hypertriglyseridemi

Bivirkningsfrekvensene presentert i tabell 3 kan ikke fullt ut tillegges nivolumab alene eller i kombinasjon med andre legemidler, men kan inneholde bidrag fra underliggende sykdom eller fra legemiddel brukt i kombinasjon.

^a Fatale tilfeller er rapportert i avsluttede eller pågående kliniske studier.

^b Frekvensene for laboratorietermene reflekterer andelen pasienter som opplevde en forverring av laboratoriemålinger fra baseline. Se "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger: unormale laboratoriefunn" nedenfor.

^c Utslett er en sammensatt betegnelse som inkluderer makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, kløende utslett, follikulært utslett, makuløst utslett, morbilliformt utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, papuloskvamøst utslett, vesikuløst utslett, generalisert utslett, eksfoliativt utslett, dermatitt, akneiform dermatitt, allergisk dermatitt, atopisk dermatitt, bulløs dermatitt, eksfoliativ dermatitt, psoriasislignende dermatitt, legemiddelutslett, nodulært utslett og pemfigoid.

^d Rapportert også i studier utenfor det kombinerte datasettet. Frekvensen er basert på eksponering over hele studieprogrammet.

^e Muskel- og skjelettsmerter er en sammensatt betegnelse som inkluderer ryggsmarter, skjelettsmerter, brystsmerter fra muskler og skjelett, ubehag i muskler og skjelett, myalgi, interkostalmyalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremitetene og smerter i ryggraden.

^f Hendelse etter markedsføring (se også pkt. 4.4).

^g Rapportert i kliniske studier og etter markedsføring.

^h Perikardielle lidelser er en sammensatt betegnelse som inkluderer perikarditt, perikardeffusjon, hjertetamponade og Dresslers syndrom.

ⁱ Anemi er en sammensatt betegnelse som inkluderer blant andre årsakene hemolytisk anemi og autoimmun anemi, redusert hemoglobin, jernmangelanemi og redusert antall røde blodceller.

^j Trombose er en sammensatt betegnelse som inkluderer portvenetrombose, lungevenetrombose, lungetrombose, aortatrombose, arterietrombose, dyp venetrombose, bekkenvenetrombose, trombose i vena cava, venøs trombose, venøs trombose i lemmer.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med andre legemidler er forbundet med immunrelaterte bivirkninger. Med hensiktsmessig medisinsk behandling gikk de immunrelaterte bivirkningene tilbake i de fleste tilfeller. Permanent seponering av behandlingen var generelt nødvendig hos en større andel av pasientene som fikk nivolumab i kombinasjon med andre legemidler enn hos de som fikk nivolumab som monoterapi. Tabell 4 viser prosentandelen av pasienter med immunrelaterte bivirkninger som seponerte behandlingen permanent etter doseringsregime. I tillegg, for pasienter som opplevde en hendelse, viser tabell 4 prosentandelen av pasienter som krevde kortikosteroider i høye doser (minst 40 mg prednisonequivallenter daglig) etter doseringsregime. Retningslinjer for behandling av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabell 4: Immunrelaterte bivirkninger som førte til permanent seponering eller krevde kortikosteroider i høye doser etter doseringsregime (nivolumab som monoterapi, nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi eller nivolumab i kombinasjon med kabozantinib)

	Nivolumab som monoterapi %	Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi) %	Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi %	Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib %
Immunrelaterte bivirkninger som førte til permanent seponering				
Pneumonitt	1,4	2,4	1,8	2,5
Kolitt	1,2	6	1,8	2,5
Hepatitt	1,1	5	0,8	4,1
Nefritt og nyredysfunksjon	0,3	1,2	3,3	0,6
Endokrinopati	0,5	2,3	0,6	1,3
Hud	0,8	1,0	1,0	2,2
Overfølsomhet / infusjonsrelatert reaksjon	0,1	0,3	1,8	0
Immunrelaterte bivirkninger som krevde kortikosteroider i høye doser^{a,b}				
Pneumonitt	65	59	58	56
Kolitt	14	31	8	8
Hepatitt	21	36	8	23
Nefritt og nyredysfunksjon	22	27	7	9
Endokrinopati	5	19	5	4,2
Hud	3,3	8	6	8
Overfølsomhet / infusjonsrelatert reaksjon	18	16	22	0

^a minst 40 mg prednisonequivallenter daglig

^b frekvens er basert på antall pasienter som opplevde den immunrelaterte bivirkningen

Immunrelatert pneumonitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom og lungeinfiltrasjon, 3,3 % (155/4 646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 0,9 % (42/4 646) og 1,7 % (77/4 646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 0,7 % (33/4 646) og < 0,1 % (1/4 646) av pasientene. Seks pasienter (0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 15,1 uker (variasjon: 0,7-85,1). Bivirkningene opphørte hos 107 pasienter (69,0 %) med en median tid til bedring på 6,7 uker (variasjon: 0,1⁺-109,1⁺), ⁺ betegner en korrigert observasjon.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom, 6,5 % (150/2 294). Tilfeller av

grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 3,2 % (74/2 294), 1,1 % (26/2 294) og 0,3 % (8/2 294) av pasientene. Fire pasienter (0,2 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 2,7 måneder (variasjon: 0,1-56,8). Bivirkningene opphørte hos 124 pasienter (82,7 %) med en median tid til bedring på 6,1 uker (variasjon: 0,1-149,3⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom, 4,3 % (67/1 572). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,1 % (33/1 572), 0,9 % (14/1 572) og 0,2 % (3/1 572) av pasientene. To pasienter (0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 25 uker (variasjon: 1,6-96,9). Bivirkningene opphørte hos 48 pasienter (71,6 %) med en median tid til bedring på 10,4 uker (variasjon: 0,3⁺-121,3⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom, 5,6 % (18/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 1,9 % (6/320) og 1,6 % (5/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 26,9 uker (variasjon: 12,3-74,3 uker). Bivirkningene opphørte hos 14 pasienter (77,8 %) med en median tid til bedring på 7,5 uker (variasjon: 2,1-60,7⁺ uker).

Immunrelatert kolitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av diaré, kolitt eller hyppig avføring 15,4 % (716/4 646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 9,9 % (462/4 646) og 4,0 % (186/4 646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 1,4 % (67/4 646) og < 0,1 % (1/4 646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 8,3 uker (variasjon: 0,1-115,6). Bivirkningene opphørte hos 639 pasienter (90,3 %) med en median tid til bedring på 2,9 uker (variasjon: 0,1-124,4⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av diaré eller kolitt 27,3 % (626/2 294). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 8,5 % (194/2 294), 6,5 % (150/2 294) og 0,2 % (4/2 294) av pasientene. Én pasient (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 1,4 måneder (variasjon: 0,0-48,9). Bivirkningene opphørte hos 567 pasienter (91 %) med en median tid til bedring på 2,7 uker (variasjon: 0,1-159,4⁺). Blant pasienter behandlet med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab, var forekomsten av diaré eller kolitt 46,7 %, inkludert grad 2 (13,6 %), grad 3 (15,8 %) og grad 4 (0,4 %).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av diaré eller kolitt 24,0 % (377/1 572). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 7,3 % (115/1 572), 3,2 % (51/1 572) og 0,4 % (6/1 572) av pasientene. Én pasient (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 4,4 uker (variasjon: 0,1-93,6). Bivirkningene opphørte hos 329 pasienter (87,7 %) med en median tid til bedring på 1,6 uker (variasjon: 0,1-212,3⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av diaré, kolitt, hyppig avføring eller enteritt 59,1 % (189/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 25,6 % (82/320) og 6,3 % (20/320) av pasientene. Grad 4 ble rapportert hos 0,6 % (2/320). Median tid til første hendelse var 12,9 uker (variasjon: 0,3-110,9 uker). Bivirkningene opphørte hos 143 pasienter (76,1 %) med en median tid til bedring på 12,9 uker (variasjon: 0,1-139,7⁺ uker).

Immunrelatert hepatitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 8,0 % (371/4 646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 4,3 % (200/4 646) og 1,8 % (82/4 646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 1,6 % (74/4 646) og 0,3 % (15/4 646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 10,6 uker (variasjon: 0,1-132,0). Bivirkningene opphørte hos 298 pasienter (81,4 %) med en median tid til bedring på 6,1 uker (variasjon: 0,1-126,4⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 19,3 % (442/2 294). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 4,5 % (104/2 294), 7,5 % (171/2 294) og 1,1 % (25/2 294) av pasientene. Median tid til første hendelse var 2 måneder (variasjon: 0,0-36,6). Bivirkningene opphørte hos 388 pasienter (88,2 %) med en median tid til bedring på 5,4 uker (variasjon: 0,1-175,9⁺). Blant pasienter behandlet med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab, var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 30,1 %, inkludert grad 2 (6,9 %), grad 3 (15,8 %) og grad 4 (1,8 %).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 18,6 % (293/1 572). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 5,6 % (88/1 572), 2,9 % (45/1 572) og < 0,1 % (1/1 572) av pasientene. Median tid til første hendelse var 7,7 uker (variasjon: 0,1-99,0). Bivirkningene opphørte hos 231 pasienter (79,9 %) med en median tid til bedring på 7,4 uker (variasjon: 0,4-240,0⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 41,6 % (133/320). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 14,7 % (47/320), 10,3 % (33/320) og 0,6 % (2/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 8,3 uker (variasjon: 0,1-107,9 uker). Bivirkningene opphørte hos 101 pasienter (75,9 %) med en median tid til bedring på 9,6 uker (variasjon: 0,1-89,3⁺ uker).

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av nefritt eller nyredysfunksjon 2,6 % (121/4 646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 1,5 % (69/4 646) og 0,7 % (32/4 646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 0,4 % (18/4 646) og < 0,1 % (2/4 646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 12,1 uker (variasjon: 0,1-79,1). Bivirkningene opphørte hos 80 pasienter (69,0 %) med en median tid til bedring på 8,0 uker (variasjon: 0,3-79,1⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av nefritt eller nyredysfunksjon 5,9 % (135/2 294). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,2 % (50/2 294), 0,9 % (20/2 294) og 0,5 % (11/2 294) av pasientene. To pasienter (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 2,6 måneder (variasjon: 0,0-34,8). Bivirkningene opphørte hos 104 pasienter (75,8 %) med en median tid til bedring på 6,1 uker (variasjon: 0,1-172,1⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av nefritt eller nyredysfunksjon 10,8 % (170/1 572). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 4,1 % (64/1 572), 1,5 % (24/1 572) og 0,1 % (2/1 572) av pasientene. To pasienter (0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 6,9 uker (variasjon: 0,1-60,7). Bivirkningene opphørte hos 111 pasienter (65,3 %) med en median tid til bedring på 11,6 uker (variasjon: 0,1-226,0⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av nefritt, immunmediert nefritt, nyresvikt, akutt nyreskade, økt blodkreatinin eller økt blodurea 10,0 % (32/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 3,4 % (11/320) og 1,3 % (4/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 14,2 uker (variasjon: 2,1-87,1 uker). Bivirkningene opphørte hos 18 pasienter (58,1 %) med en median tid til bedring på 10,1 uker (variasjon: 0,6-90,9⁺ uker).

Immunrelaterte endokrinopati

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av tyreoidelidelser, inkludert hypotyreose eller hypertyreose, 13,0 % (603/4 646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 6,6 % (305/4 646) og 6,2 % (290/4 646) av pasientene. Thyreoidelidelser av grad 3 ble rapportert hos 0,2 % (8/4 646) av pasientene. Hypofysitt (3 av grad 1, 7 av grad 2, 9 av grad 3 og 1 av grad 4), hypopituitarisme (6 av grad 2 og 1 av grad 3), binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt, akutt binyrebarksvikt og redusert kortikotropin i blodet) (2 av grad 1, 23 av grad 2 og 11 av grad 3), diabetes mellitus (inkludert type 1

diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose) (1 av grad 1, 3 av grad 2, 8 av grad 3 og 2 av grad 4) ble rapportert. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 11,1 uker (variasjon: 0,1-126,7). Bivirkningene opphørte hos 323 pasienter (48,7 %). Median tid til bedring var 48,6 uker (variasjon 0,4-204,4⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av tyreoidelidelser 22,9 % (526/2 294). Tilfeller av tyreoidelidelser av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 12,2 % (281/2 294) og 1,0 % (24/2 294) av pasientene. Hypofysitt (inkludert lymfocytisk hypofysitt) av grad 2 og grad 3 forekom hos henholdsvis 2,0 % (45/2 294) og 1,6 % (37/2 294) av pasientene. Hypopituitarisme av grad 2 og grad 3 forekom hos henholdsvis 0,7 % (16/2 294) og 0,5 % (11/2 294) av pasientene. Binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt av grad 2, grad 3 og grad 4, akutt binyrebarkinsuffisiens, redusert kortikotrofin i blodet og immunmediert binyrebarkinsuffisiens) forekom hos henholdsvis 2,7 % (62/2 294), 1,7 % (39/2 294) og 0,2 % (4/2 294) av pasientene. Diabetes mellitus (inkludert diabetes mellitus type 1 og diabetisk ketoacidose), av grad 1, grad 2, grad 3 og grad 4 forekom hos henholdsvis < 0,1 % (1/2 294), 0,3 % (8/2 294), 0,2 % (5/2 294) og 0,3 % (6/2 294) av pasientene. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 2,1 måneder (variasjon: 0,0-28,1). Bivirkningene opphørte hos 254 pasienter (39,1 %). Tid til bedring varierte fra 0,3 til 257,1⁺ uker.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av tyreoidelidelser 12,7 % (199/1 572). Tilfeller av tyreoidelidelser av grad 2 ble rapportert hos 6,2 % (97/1 572) av pasientene. Hypofysitt av grad 3 forekom hos 0,1 % (2/1 572) av pasientene. Hypopituitarisme av grad 2 og grad 3 forekom hos henholdsvis 0,2 % (3/1 572) og 0,3 % (4/1 572) av pasientene. Binyreinsuffisiens av grad 2, grad 3 og grad 4 forekom hos henholdsvis 0,6 % (9/1 572), 0,2 % (3/1 572) og < 0,1 % (1/1 572) av pasientene. Diabetes mellitus, inkludert diabetes mellitus type 1, fulminant diabetes mellitus type 1 og diabetisk ketoacidose (3 grad 2, 2 grad 3 og 1 grad 4) ble rapportert. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 14,7 uker (variasjon: 1,1-124,3). Bivirkningene opphørte hos 81 pasienter (37,2 %). Tid til bedring varierte fra 0,4 til 233,6⁺ uker.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av tyreoidelidelser 43,1 % (138/320). Tilfeller av tyreoidelidelser grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 23,1 % (74/320) og 0,9 % (3/320) av pasientene. Hypofysitt, alle av grad 2, forekom hos 0,6 % (2/320) av pasientene. Binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt) forekom hos 4,7 % (15/320) av pasientene. Tilfeller av grad 2 og grad 3 binyreinsuffisiens ble rapportert hos henholdsvis 2,2 % (7/320) og 1,9 % (6/320) av pasientene. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 12,3 uker (variasjon: 2,0-89,7 uker). Bivirkningene opphørte hos 50 pasienter (35,2 %). Tid til bedring varierte fra 0,9 til 132,0⁺ uker.

Immunrelaterte hudbivirkninger

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av utslett 30,0 % (1 396/4 646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1, rapportert hos 22,8 % (1 060/4 646) av pasientene. Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 5,9 % (274/4 646) og 1,3 % (62/4 646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 6,7 uker (variasjon: 0,1-121,1). Bivirkningene opphørte hos 896 pasienter (64,6 %) med en median tid til bedring på 20,1 uker (0,1-192,7⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av utslett 45,2 % (1 038/2 294). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 13,6 % (312/2 294), 4,4 % (102/2 294) og < 0,1 % (2/2 294) av pasientene. Median tid til første hendelse var 0,8 måneder (variasjon: 0,0-33,8). Bivirkningene opphørte hos 724 pasienter (70 %) med en median tid til bedring på 11,3 uker (variasjon: 0,1-268,7⁺). Blant pasienter behandlet med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab, var forekomsten av utslett 65,2 %, inkludert grad 2 (20,3 %) og grad 3 (7,8 %).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av utslett 25,6 % (402/1 572). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 6,2 % (97/1 572) og 2,5 % (39/1 572) av pasientene. Median tid til første hendelse var 7,0 uker (variasjon: 0,1-97,4). Bivirkningene opphørte hos 273 pasienter (68,1 %) med en median tid til bedring på 12,3 uker (variasjon: 0,1-258,7⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av utslett 62,8 % (201/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 23,1 % (74/320) og 10,6 % (34/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 6,14 uker (variasjon: 0,1-104,4 uker). Bivirkningene opphørte hos 137 pasienter (68,2 %) med en median tid til bedring på 18,1 uker (variasjon: 0,1-130,6⁺ uker).

Sjeldne tilfeller av SJS og TEN, noen med fatalt utfall, er observert (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infusjonsreaksjoner (intravenøs formulering)

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsreaksjoner 4,0 % (188/4 646), inkludert 9 tilfeller av grad 3 og 3 tilfeller av grad 4.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 4,8 % (110/2 294). Tilfeller av grad 1, grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,0 % (47/2 294), 2,5 % (57/2 294), 0,2 % (5/2 294) og < 0,1 % (1/2 294) av pasientene. Hos pasienter med MPM behandlet med 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab, var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 12 %.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 8,5 % (134/1 572). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 4,8 % (76/1 572), 1,1 % (18/1 572) og 0,2 % (3/1 572) av pasientene.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 2,5 % (8/320). Alle 8 pasientene hadde alvorlighetsgrad 1 eller 2. Tilfeller av grad 2 ble rapportert hos 0,3 % (1/320) av pasientene.

Økte leverenzymmer når nivolumab kombineres med kabozantinib ved RCC

I en klinisk studie hos tidligere ubehandlede pasienter med RCC som fikk nivolumab i kombinasjon med kabozantinib ble det observert en høyere forekomst av økt ALAT (10,1 %) og økt ASAT (8,2 %) av grad 3 og grad 4 sammenlignet med nivolumab monoterapi hos pasienter med avansert RCC. Hos pasienter med økt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 (n = 85): Median tid til første hendelse var 10,1 uker (variasjon: 2,0 til 106,6 uker), 26 % fikk kortikosteroider over en median varighet på 1,4 uker (variasjon: 0,9 til 75,3 uker) og bedring til grad 0-1 forekom hos 91 % av pasientene med en median tid til bedring på 2,3 uker (variasjon: 0,4 til 108,1⁺ uker). Blant de 45 pasientene med økt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 som ble reintrodusert for enten nivolumab (n = 10) eller kabozantinib (n = 10) administrert enkeltvis eller sammen (n = 25), ble tilbakefall av økt ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 observert hos 3 pasienter som fikk OPDIVO, 4 pasienter som fikk kabozantinib og 8 pasienter som fikk både OPDIVO og kabozantinib.

Unormale laboratoriefunn

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 3,4 % for anemi (alle av grad 3), 0,7 % for trombocytopeni, 0,7 % for leukopeni, 8,7 % for lymfopeni, 0,9 % for nøytropeni, 1,7 % for økt alkalisk fosfatase, 2,6 % for økt ASAT, 2,3 % for økt ALAT, 0,8 % for økt totalbilirubin, 0,7 % for økt kreatinin, 2,0 % for hyperglykemi, 0,7 % for hypoglykemi, 3,8 % for økt amylase, 6,9 % for økt lipase, 4,7 % for hyponatremi, 1,6 % for hyperkalemi, 1,3 % for hypokalemi, 1,1 % for hyperkalsemi, 0,6 % for hypermagnesemi, 0,4 % for hypomagnesemi, 0,6 % for hypokalsemi, 0,6 % for hypoalbuminemi og < 0,1 % for hypernatremi.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var andelen pasienter som opplevde en forverring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 4,8 % for anemi, 1,4 % for trombocytopeni, 2,1 % for leukopeni, 7,0 % for lymfopeni, 3,2 % for nøytropeni, 2,8 % for økt alkalisk fosfatase, 7,0 % for økt ASAT, 8,1 % for økt ALAT, 1,3 % for økt totalbilirubin, 1,7 % for økt kreatinin, 5,8 % for hyperglykemi, 0,7 % for hypoglykemi, 8,2 % for økt amylase, 16,3 % for økt lipase, 0,7 % for hypokalsemi, 0,2 % for hypernatremi, 0,9 % for hyperkalsemi, 1,9 % for hyperkalemi, 0,5 % for hypermagnesemi, 0,4 % for hypomagnesemi, 3,2 % for hypokalemi og 9,2 % for hyponatremi.

Blant pasienter behandlet med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab, opplevde en større andel av pasientene en forverring fra baseline til økt ALAT av grad 3 eller 4 (15,3 %).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var andelen pasienter som opplevde en forverring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller grad 4 som følger: 15,8 % for anemi, 6,9 % for trombocytopeni, 12,2 % for leukopeni, 14,6 % for lymfopeni, 27,6 % for nøytropeni, 2,4 % for økt alkalisk fosfatase, 3,4 % for økt ASAT, 2,6 % for økt ALAT, 2,0 % for økt bilirubin, 1,4 % for økt kreatinin, 4,5 % for økt amylase, 5,2 % for økt lipase, 0,5 % for hypernatremi, 8,8 % for hyponatremi, 1,9 % for hyperkalemi, 5,6 % for hypokalemi, 0,8 % for hyperkalsemi, 1,9 % for hypokalsemi, 1,5 % for hypermagnesemi, 2,9 % for hypomagnesemi, 3,5 % for hyperglykemi og 0,7 % for hypoglykemi.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib var andelen pasienter som opplevde en forverring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 3,5 % for anemi (alle av grad 3), 0,3 % for trombocytopeni, 0,3 % for leukopeni, 7,5 % for lymfopeni, 3,5 % for nøytropeni, 3,2 % for økt alkalisk fosfatase, 8,2 % for økt ASAT, 10,1 % for økt ALAT, 1,3 % for økt totalbilirubin, 1,3 % for økt kreatinin, 11,9 % for økt amylase, 15,6 % for økt lipase, 3,5 % for hyperglykemi, 0,8 % for hypoglykemi, 2,2 % for hypokalsemi, 0,3 % for hyperkalsemi, 5,4 % for hyperkalemi, 4,2 % for hypermagnesemi, 1,9 % for hypomagnesemi, 3,2 % for hypokalemi, 12,3 % for hyponatremi og 21,2 % for hypofosfatemi.

Immunogenitet

Subkutan formulering

Av de 202 pasientene som ble behandlet med nivolumab injeksjonsvæske, oppløsning, og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab, testet ca. 23 % (46/202) positivt for behandlingsutløste antistoffer mot nivolumab ved en elektrokjemiluminescerende (ECL)-analyse og 1 % (2/202) hadde nøytraliserende antistoffer mot nivolumab. Forekomsten av behandlingsutløste antistoffer mot rekombinant human hyaluronidase PH20 (anti-rHuPH20) hos pasienter behandlet med nivolumab injeksjonsvæske, oppløsning var 8,8 % (19/215).

Intravenøs formulering

Av de 3 529 pasientene som ble behandlet med 3 mg/kg nivolumab som monoterapi eller 240 mg hver 2. uke og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet, testet 328 pasienter (9,3 %) positivt for behandlingsutløste antistoffer mot legemidlet med 21 pasienter (0,6 %) som testet positivt for nøytraliserende antistoffer.

Samtidig administrering med kjemoterapi påvirket ikke immunogeniteten av nivolumab. Av pasientene som ble behandlet med 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi, og som kunne utredes for tilstedeværelsen av antistoffer mot legemidlet, testet 7,5 % positivt for behandlingsutløste antistoffer mot legemidlet med 0,5 % som testet positivt for nøytraliserende antistoffer.

Av pasientene som ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab, var forekomsten av antistoffer mot nivolumab 26,0 % med 3 mg/kg nivolumab og 1 mg/kg ipilimumab hver 3. uke, 24,9 % med 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og 37,8 % med 1 mg/kg nivolumab og 3 mg/kg ipilimumab hver 3. uke. Forekomsten av nøytraliserende antistoffer mot

nivolumab var 0,8 % med 3 mg/kg nivolumab og 1 mg/kg ipilimumab hver 3. uke, 1,5 % med 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og 4,6 % med 1 mg/kg nivolumab og 3 mg/kg ipilimumab hver 3. uke. Av pasientene som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot ipilimumab, varierte forekomsten av antistoffer mot ipilimumab fra 6,3 til 13,7 %, og nøytraliserende antistoffer mot ipilimumab varierte fra 0 til 0,4 %.

Av pasientene som ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab eller nøytraliserende antistoffer mot nivolumab, var forekomsten av antistoffer mot nivolumab 33,8 % og forekomsten av nøytraliserende antistoffer var 2,6 %. Av pasientene som ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot ipilimumab eller nøytraliserende antistoffer mot ipilimumab, var forekomsten av antistoffer mot ipilimumab 7,5 % og forekomsten av nøytraliserende antistoffer var 1,6 %.

Selv om clearance av nivolumab økte med 20 % når antistoffer mot nivolumab var til stede, fantes det ikke bevis på tap av effekt eller endret toksisitetsprofil ved tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab, basert på farmakokinetiske og eksponerings-/responsanalyser både for monoterapi og kombinasjon.

Eldre

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet ble rapportert mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter (< 65 år). Data fra pasienter med SCCHN, adjuvant melanom og adjuvant OC eller GEJC som er 75 år eller eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 5.1). Det er begrensede data fra pasienter med dMMR eller MSI-H CRC som er 75 år eller eldre (se pkt. 5.1).

Data fra pasienter med RCC som er 75 år og eldre og som er behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 5.1)

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

I studien på ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom (CA209057) var sikkerhetsprofilen hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon ved baseline sammenlignbar med den generelle befolkningen. Disse resultatene må tolkes med forsiktighet på grunn av et lite utvalg innenfor undergruppene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdose har blitt rapportert i kliniske studier. Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes øyeblikkelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, PD-1/PDL-1 (programmert celledødprotein-1/programmert dødsligand-1)-hemmere, ATC-kode: L01F F01.

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning inneholder virkestoffet nivolumab, som gir den terapeutiske effekten av dette legemidlet, og rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), et enzym som brukes til å øke dispersjon og absorpsjon av koformulerte stoffer når det administreres subkutan.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potencierer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2-ligander. I syngene musemodeller medførte blokkering av PD-1-aktivitet redusert tumorvekst.

Kombinert nivolumab- (anti-PD-1) og ipilimumab- (anti-CTLA-4)-mediert hemming resulterer i forbedret antitumorrespons ved metastatisk melanom. I syngene tumormodeller hos mus resulterte blokkering av både PD-1 og CTLA-4 i synergetisk anti-tumoraktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Subkutan formulering

Resultater fra simuleringsbaserte farmakokinetiske ekstrapoleringsanalyser viste at i alle solide tumortyper som ble evaluert, ga de subkutane doseringsregimene av nivolumab (600 mg hver 2. uke og 1 200 mg hver 4. uke) eksponeringer som ikke var lavere (geometrisk gjennomsnittsfaktor > 1) enn for de godkjente intravenøse doseringsregimene av nivolumab (240 mg hver 2. uke og 480 mg hver 4 uke). Geometrisk gjennomsnittlig eksponering var også lavere enn for intravenøs nivolumab 10 mg/kg annenhver uke, et regime som har vist seg å være trygt i kliniske studier.

Den kliniske sikkerhetsprofilen for subkutan nivolumab var sammenlignbar med intravenøs nivolumab.

Melanom

Behandling av avansert melanom

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie vs. dakarbazin (CA209066)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg ved behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209066). Studien inkluderte voksne pasienter (18 år eller eldre) med bekreftet behandlingsnaiv, stadium III eller IV, BRAF-villtype melanom og ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Pasienter med aktive autoimmune sykdommer, okulært melanom eller aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser ble ekskludert fra studien.

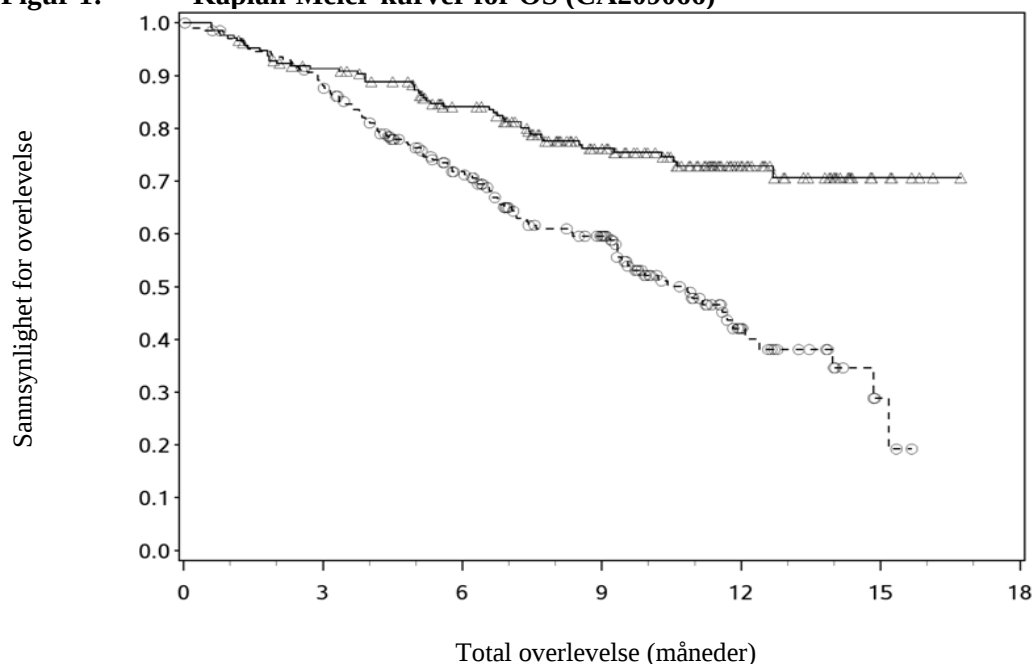
Totalt 418 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 210) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke eller dakarbazin 1 000 mg/m² (n = 208) hver 3. uke. Randomiseringen ble stratifisert i henhold til PD-L1-status i tumor og M-stadium (M0/M1a/M1b vs.

M1c). Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. Behandling etter sykdomsprogresjon var tillatt hos pasienter som hadde en klinisk nytteeffekt og som ikke hadde vesentlige bivirkninger av studielegemidlet, som fastslått av utprøver. Tumorevaluering i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), versjon 1.1 ble gjennomført 9 uker etter randomisering og fortsatte hver 6. uke det første året og deretter hver 12. uke. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverevaluert PFS og objektiv responsrate (ORR).

Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 65 år (variasjon: 18-87), 59 % var menn og 99,5 % var hvite. De fleste pasientene hadde en ECOG-funksjonsscore på 0 (64 %) eller 1 (34 %). Sekstien prosent (61 %) av pasientene hadde sykdomsstadium M1c ved studieinkludering. Syttifire prosent (74 %) av pasientene hadde kutant melanom og 11 % hadde melanom i slimhinner. Trettifem prosent (35 %) av pasientene hadde PD-L1-positivt melanom (≥ 5 % membranekspresjon i tumorceller). Seksten prosent (16 %) av pasientene hadde mottatt tidligere adjuvant behandling, hvor den mest vanlige adjuvante behandlingen var interferon (9 %). Fire prosent (4 %) av pasientene hadde en sykdomshistorie med hjernemetastaser og 37 % hadde et LDH-nivå ved baseline som var høyere enn ULN ved studieinkludering.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 1.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209066)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dakarbazin	208	177	123	82	22	3	0

----△---- Nivolumab (hendelser: 50/210), median og 95 % KI: Ikke relevant.

---○--- Dakarbazin (hendelser: 96/208), median og 95 % KI: 10,84 (9,33, 12,09)

Den observerte nytteeffekten på OS var konsistent på tvers av undergrupper av pasienter, inkludert ECOG-funksjonsstatus ved baseline, M-stadium, hjernemetastaser i anamnesen og LDH-nivå ved baseline. Økt overlevelse ble observert uavhengig av om pasientene hadde tumorer som var betegnet som PD-L1 negative eller PD-L1 positive (membranekspresjon cut-off på 5 % eller 10 % i tumorceller).

Tilgjengelige data indikerer at den innsettende effekten av nivolumab er forsinket slik at fordelene med nivolumab i forhold til kjemoterapi ikke vises før det er gått 2-3 måneder.

Effektresultater er vist i tabell 5.

Tabell 5: Effektresultater (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Total overlevelse		
Hendelser	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
Hasard ratio		0,42
99,79 % KI		(0,25, 0,73)
95 % KI		(0,30, 0,60)
p-verdi		< 0,0001
Median (95 % KI)	Ikke oppnådd	10,8 (9,33, 12,09)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	84,1 (78,3, 88,5)	71,8 (64,9, 77,6)
Ved 12 måneder	72,9 (65,5, 78,9)	42,1 (33,0, 50,9)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	108 (51,4 %)	163 (78,4 %)
Hasard ratio		0,43
95 % KI		(0,34, 0,56)
p-verdi		< 0,0001
Median (95 % KI)	5,1 (3,48, 10,81)	2,2 (2,10, 2,40)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	48,0 (40,8, 54,9)	18,5 (13,1, 24,6)
Ved 12 måneder	41,8 (34,0, 49,3)	NA
Objektiv respons		
(95 % KI)	84 (40,0 %) (33,3, 47,0)	29 (13,9 %) (9,5, 19,4)
Odds ratio (95 % KI)		4,06 (2,52, 6,54)
p-verdi		< 0,0001
Fullstendig respons (CR)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Delvis respons (PR)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Stabil sykdom (SD)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	Ikke oppnådd (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

“+” betegner en korrigert observasjon.

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie vs. kjemoterapi (CA209037)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg ved behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209037). Studien inkluderte voksne

pasienter med progresjon under eller etter ipilimumab og, dersom de var BRAF-V600 mutasjonspositive, også hadde progresjon under eller etter behandling med BRAF-kinasehemmer. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, okulært melanom, aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser eller med tidligere ipilimumab-relaterte høygradige (grad 4 iht. CTCAE v4.0) bivirkninger i anamnesen med unntak av avsluttet kvalme, fatigue, infusjonsreaksjoner eller endokrinopatier ble ekskludert fra studien.

Totalt 405 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 272) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke, eller kjemoterapi (n = 133) etter utprøvers valg av enten dakarbazin (1 000 mg/m² hver 3. uke) eller karboplatin (AUC 6 hver 3. uke) og paklitaksel (175 mg/m² hver 3. uke). Randomiseringen ble stratifisert ved hjelp av BRAF- og PD-L1-status i tumor og beste respons på tidligere behandling med ipilimumab.

De andre primære effektendepunktene var bekreftet ORR hos de første 120 pasientene som ble behandlet med nivolumab, målt av en uavhengig radiologisk undersøkelseskomité (IRRC) ved hjelp av RECIST versjon 1.1 og sammenligning av OS med nivolumab versus kjemoterapi. Andre effektendepunkter inkluderte varighet av og tidspunkt for respons.

Median alder var 60 år (variasjon: 23-88). Sekstifire prosent (64 %) av pasientene var menn og 98 % var hvite. ECOG-funksjonsscore var 0 for 61 % av pasientene og 1 for 39 % av pasientene. Hovedandelen (75 %) av pasientene hadde sykdomsstadium M1c ved studieinkludering. Syttitre prosent (73 %) av pasientene hadde kutant melanom og 10 % hadde mukosalt melanom. Antall tidligere mottatte systemiske regimer var 1 for 27 % av pasientene, 2 for 51 % av pasientene og > 2 for 21 % av pasientene. Tjueto prosent (22 %) av pasientene hadde tumorer som testet positivt for BRAF-mutasjon og 50 % av pasientene hadde tumorer som ble vurdert PD-L1-positive. Sekstifire prosent (64 %) av pasientene hadde ikke tidligere klinisk utbytte (CR/PR eller SD) av ipilimumab. Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom gruppene med unntak av andel pasienter med hjernemetastaser i anamnesen (hhv. 19 % og 13 % i nivolumab-gruppen og kjemoterapigruppen) og pasienter med LDH høyere enn ULN ved baseline (hhv. 51 % og 35 %).

Ved tidspunkt for denne endelige ORR-analysen ble resultater fra 120 nivolumab-behandlede pasienter og 47 kjemoterapi-behandlede pasienter som hadde blitt fulgt opp i minimum 6 måneder analysert. Effekteresultater er presentert i tabell 6.

Tabell 6: Beste totalrespons, tid til og varighet av respons (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kjemoterapi (n = 47)
Bekreftet objektiv respons (IRRC) (95 % KI)	38 (31,7 %) (23,5, 40,8)	5 (10,6 %) (3,5, 23,1)
Fullstendig respons (CR)	4 (3,3 %)	0
Delvis respons (PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabil sykdom (SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	Ikke oppnådd	3,6 (ikke tilgjengelig)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Tilgjengelige data indikerer at den innsettende effekten av nivolumab er forsinket slik at fordelene med nivolumab i forhold til kjemoterapi ikke vises før det er gått 2-3 måneder.

Oppdatert analyse (24 måneders oppfølging)

Blant alle de randomiserte pasientene var ORR 27,2 % (95 % KI: 22,0, 32,9) i nivolumab-gruppen og 9,8 % (95 % KI: 5,3, 16,1) i kjemoterapigruppen. Median responsvarighet var henholdsvis 31,9 måneder (varierte fra 1,4⁺ til 31,9) og 12,8 måneder (varierte fra 1,3⁺ til 13,6⁺). PFS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 1,03 (95 % KI: 0,78, 1,36). ORR og PFS ble vurdert av IRRC etter RECIST versjon 1.1.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom kjemoterapi og nivolumab i den endelige analysen av OS. Den primære analysen av OS var ikke justert for å ta hensyn til påfølgende behandling. 54 (40,6 %) pasienter i kjemoterapiarmen fikk påfølgende behandling med anti-PD-1. OS kan være konfundert av dropout, ubalanse i påfølgende behandling og forskjeller i faktorer ved baseline. Flere pasienter i nivolumab-armen hadde dårlige prognostiske faktorer (forhøyet LDH og hjernemetastaser) enn i kjemoterapiarmen.

Effekt etter BRAF-status: Objektiv respons på nivolumab (i henhold til definisjonen av det ko-primære endepunktet) ble observert hos pasienter med og uten BRAF-mutasjonspositivt melanom. ORR i den BRAF-mutasjonspositive undergruppen var 17 % (95 % KI: 8,4, 29,0) for nivolumab og 11 % (95 % KI: 2,4, 29,2) for kjemoterapi. I BRAF-villtype-undergruppen var ORR henholdsvis 30 % (95 % KI: 24,0, 36,7) for nivolumab og 9 % (95 % KI: 4,6, 16,7) for kjemoterapi.

PFS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 1,58 (95 % KI: 0,87, 2,87) for BRAF-mutasjonspositive pasienter og 0,82 (95 % KI: 0,60, 1,12) for BRAF-villtype pasienter. OS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 1,32 (95 % KI: 0,75, 2,32) for BRAF-mutasjonspositive pasienter og 0,83 (95 % KI: 0,62, 1,11) for BRAF-villtype pasienter.

Effekt etter PD-L1-ekspresjon i tumor: Objektiv respons på nivolumab ble observert uavhengig av PD-L1-ekspresjon i tumor. Betydningen til denne biomarkøren (PD-L1-ekspresjon i tumor) er imidlertid ikke fullstendig klarlagt.

Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % var ORR 33,5 % for nivolumab (n = 179, 95 % KI: 26,7, 40,9) og 13,5 % for kjemoterapi (n = 74, 95 % KI: 6,7, 23,5). Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 % var ORR etter IRRC henholdsvis 13,0 % (n = 69, 95 % KI: 6,1, 23,3) og 12,0 % (n = 25, 95 % KI: 2,5, 31,2).

PFS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 0,76 (95 % KI: 0,54, 1,07) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % og 1,92 (95 % KI: 1,05, 3,5) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 %.

OS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 0,69 (95 % KI: 0,49, 0,96) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % og 1,52 (95 % KI: 0,89, 2,57) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 %.

Disse undergruppeanalysene bør tolkes med forsiktighet grunnet små undergrupper og mangel på statistisk signifikant forskjell i OS i hele den randomiserte populasjonen.

Intravenøs formulering

Åpen fase 1 doseeskaleringsstudie (MDX1106-03)

Sikkerheten og tolerabiliteten av nivolumab ble undersøkt i en fase 1, åpen doseeskaleringsstudie i ulike tumortyper, inkludert malignt melanom. Av de 306 tidligere behandlede pasientene som ble inkludert i studien hadde 107 melanom og fikk doser av nivolumab på 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg eller 10 mg/kg i maksimum 2 år. I denne pasientpopulasjonen ble objektiv respons rapportert hos 33 pasienter (31 %) med median responsvarighet på 22,9 måneder (95 % KI: 17,0, NR). Median PFS var 3,7 måneder (95 % KI: 1,9, 9,3). Median OS var 17,3 måneder (95 % KI: 12,5, 37,8) og estimerte OS-verdier var 42 % (95 % KI: 32, 51) etter 3 år, 35 % (95 % KI: 26, 44) etter 4 år og 34 % (95 % KI: 25, 43) etter 5 år (oppfølging i minimum 45 måneder).

Intravenøs formulering

Enkeltarmet fase 2-studie (CA209172)

Studie CA209172 var en enkeltarmet, åpen studie med nivolumab som monoterapi hos pasienter med stadium III (inoperabel) eller stadium IV metastatisk melanom etter tidligere behandling inneholdende et anti-CTLA-4 monoklonalt antistoff. Sikkerhet var det primære endepunktet, og effekt var et sekundært endepunkt. Av de 1 008 pasientene som ble behandlet hadde 103 (10 %) okulært/uvealt melanom, 66 (7 %) hadde en ECOG-funksjonsscore på 2, 165 (16 %) hadde asymptomatiske behandlede og ubehandlede CNS-metastaser, 13 (1,3 %) hadde behandlede leptomeningeale metastaser, 25 (2 %) hadde autoimmun sykdom, og 84 (8 %) hadde immunrelaterte bivirkninger av grad 3-4 med tidligere behandling med anti-CTLA-4. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert hos noen av pasientene som ble behandlet, og den samlede sikkerhetsprofilen til nivolumab var lignende på tvers av undergruppene. Effekteresultater basert på responsrater vurdert av utprøver ved uke 12 er presentert i tabell 7 nedenfor.

Tabell 7: Responsrate ved uke 12 – alle pasienter evaluerbare for respons, og etter undergruppe (CA209172)

	Totalt	Okulært/ Uvealt melanom	ECOG PS 2	CNS- metastase	Autoimmun sykdom	Immunrelaterte bivirkninger av grad 3-4 med anti-CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Responser ble vurdert per RECIST 1.1 for 588/1 008 (58,3 %) av pasientene som fortsatte med behandling gjennom uke 12, og hadde et oppfølgingsscan ved uke 12.

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab eller nivolumab som monoterapi vs. ipilimumab som monoterapi (CA209067)

Sikkerhet og effekt av 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab eller 3 mg/kg nivolumab vs. 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209067). Forskjellene mellom de to gruppene inneholdende nivolumab ble evaluert deskriptivt. Studien inkluderte voksne pasienter med bekreftet inoperabel stadium III eller stadium IV melanom. Pasientene måtte ha ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Pasienter som ikke tidligere hadde fått systemisk kreftbehandling for inoperabelt eller metastatisk melanom ble inkludert. Tidligere adjuvant eller neoadjuvant behandling var tillatt dersom den var avsluttet minst 6 uker før randomisering. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, okulært/uvealt melanom eller aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser ble ekskludert fra studien.

Totalt 945 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (n = 314), nivolumab som monoterapi (n = 316) eller ipilimumab som monoterapi (n = 315). Pasienter i kombinasjonsarmen fikk administrert intravenøst nivolumab 1 mg/kg i løpet av 60 minutter og ipilimumab 3 mg/kg i løpet av 90 minutter hver tredje uke for de 4 første dosene, etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi hver 2. uke. Pasienter i monoterapiarmen med nivolumab fikk nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke. Pasienter i komparatorarmen fikk ipilimumab 3 mg/kg og placebo tilsvarende nivolumab intravenøst hver tredje uke for 4 doser, etterfulgt av placebo hver 2. uke. Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjon (≥ 5 % vs. < 5 % membranekspresjon i tumorceller), BRAF-status og M-stadium i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC) klassifiseringssystem. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandlingen ikke lenger ble tolerert. Tumorevaluering ble utført 12 uker etter randomisering, så hver 6. uke det første året, og deretter hver 12. uke. De primære effektendepunktene var progresjonsfri overlevelse og OS. ORR og responsvarighet ble også vurdert.

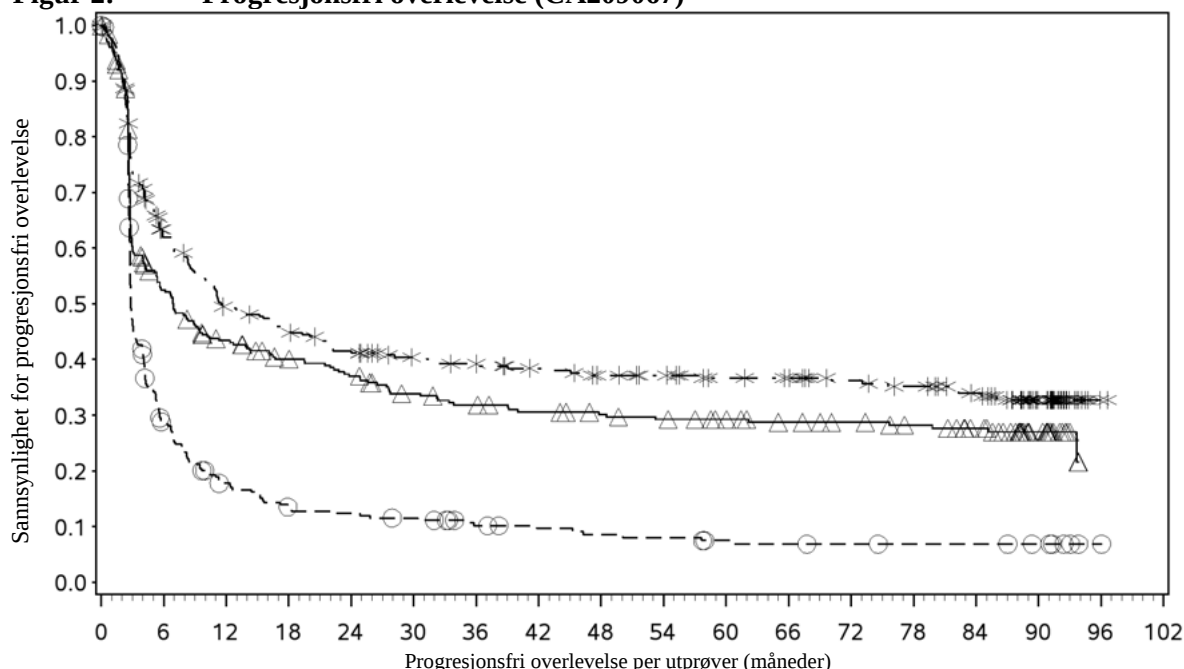
Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de tre behandlingsgruppene. Median alder var 61 år (variasjon: 18 til 90 år), 65 % av pasientene var menn og 97 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus

score var 0 (73 %) eller 1 (27 %). De fleste pasientene hadde AJCC stadium IV sykdom (93 %), 58 % hadde M1c sykdom ved studieinkludering. Tjueto prosent (22 %) av pasientene hadde mottatt tidligere adjuvant behandling. Trettito prosent (32 %) av pasientene hadde BRAF-mutasjonspositiv melanom, 26,5 % av pasientene hadde PD-L1 ≥ 5 % membranekspresjon i tumorceller. Fire prosent (4 %) av pasientene hadde en sykdomshistorie med hjernemetastaser og 36 % av pasientene hadde et LDH-nivå ved baseline som var høyere enn ULN ved studieinkludering. Pasientene med kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor var jevnt fordelt mellom de tre behandlingsgruppene. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved hjelp av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Ved primæranalyse (minimum 9 måneders oppfølging) var median PFS på 6,9 måneder for nivolumab-gruppen sammenlignet med 2,9 måneder for ipilimumab-gruppen (HR = 0,57, 99,5 % KI: 0,43, 0,76; $p < 0,0001$). Median PFS var på 11,5 måneder for gruppen som fikk ipilimumab i kombinasjon med nivolumab, sammenlignet med 2,9 måneder for ipilimumab-gruppen. (HR = 0,42, 99,5 % KI: 0,31, 0,57; $p < 0,0001$).

Resultater for PFS fra deskriptive analyser (med oppfølging på minimum 90 måneder) er vist i figur 2 (hele den randomiserte populasjonen), figur 3 (ved tumor PD-L1 5 % cut-off) og figur 4 (ved tumor PD-L1 1 % cut-off).

Figur 2: Progresjonsfri overlevelse (CA209067)



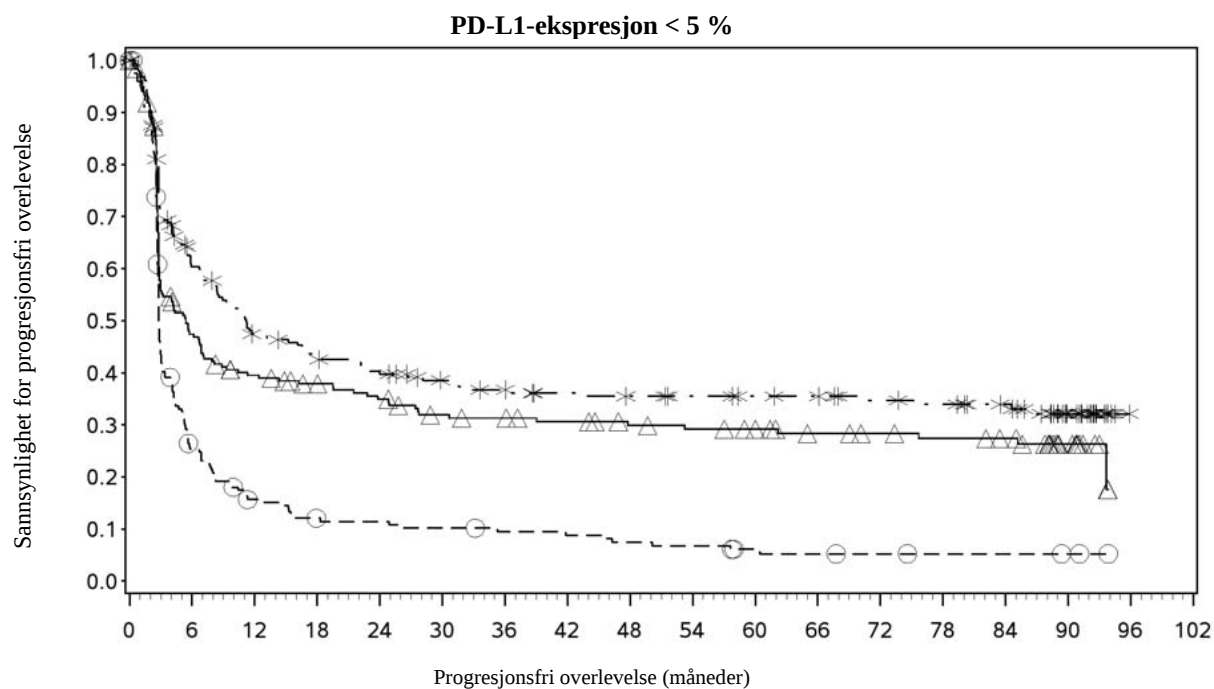
Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab																	
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Nivolumab																	
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ipilimumab																	
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-

- *--- Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 189/314), median og 95 % KI: 11,50 (8,90, 20,04).
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % KI: 49 % (44, 55). PFS-rate ved 60 måneder og 95 % KI: 36 % (32, 42).
PFS-rate ved 90 måneder og 95 % KI: 33 % (27, 39)
- △--- Nivolumab (hendelser: 208/316), median og 95 % KI: 6,93 (5,13, 10,18).
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % KI: 42 % (36, 47). PFS-rate ved 60 måneder og 95 % KI: 29 % (24, 35).
PFS-rate ved 90 måneder og 95 % KI: 27 % (22, 33)
- Ipilimumab (hendelser: 261/315), median og 95 % KI: 2,86 (2,79, 3,09).
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % KI: 18 % (14, 23). PFS-rate ved 60 måneder og 95 % KI: 8 % (5, 12).
PFS-rate ved 90 måneder og 95 % KI: 7 % (4, 11)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,42 (0,35, 0,51)
Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,53 (0,44, 0,64)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,79 (0,65, 0,97)

Figur 3: Progresjonsfri overlevelse ved PD-L1-ekspresjon: 5 % cut-off (CA209067)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab																	
210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab																	
208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab																	
202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

---*--- Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 127/210), median og 95 % KI: 11,17 (7,98, 17,51)

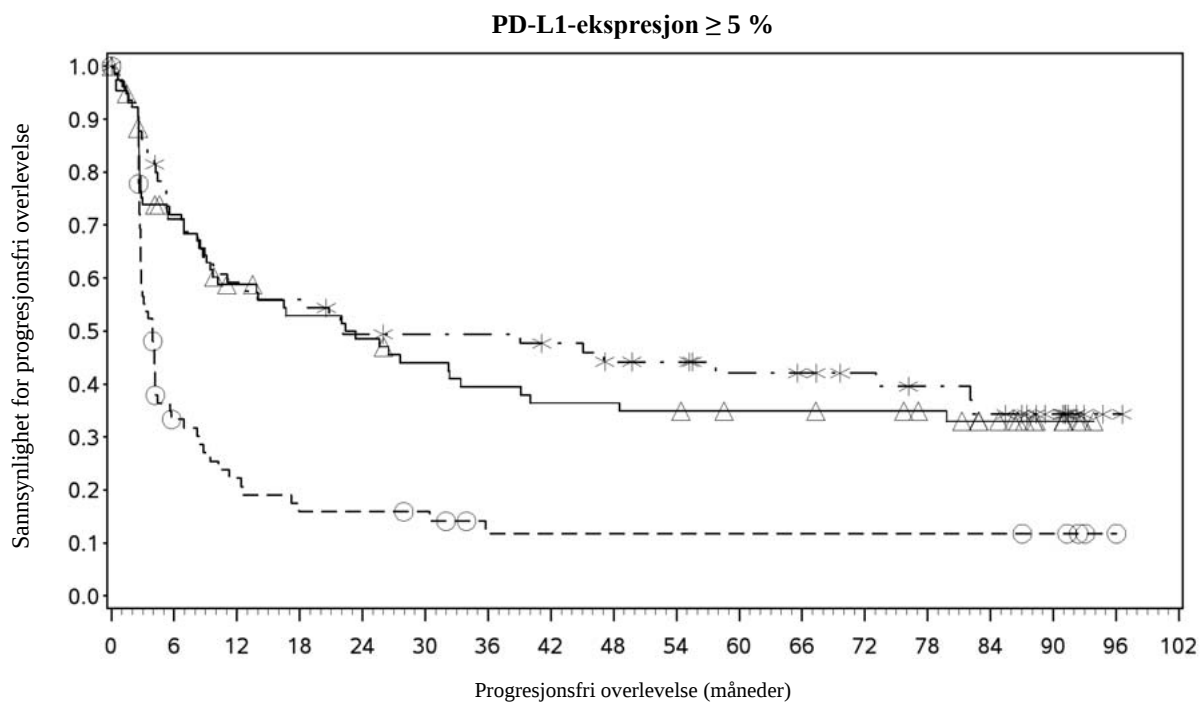
---△--- Nivolumab (hendelser: 139/208), median og 95 % KI: 5,39 (2,96, 7,13)

---○--- Ipilimumab (hendelser: 171/202), median og 95 % KI: 2,79 (2,76, 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,42 (0,33, 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,77 (0,61, 0,98)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

68 45 37 35 30 29 29 27 24 23 20 19 17 15 13 8 1 -

Nivolumab

80 52 41 36 33 29 26 24 24 23 21 21 20 18 14 7 0 -

Ipilimumab

75 21 14 10 10 9 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 1 -

---*---

Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 36/68), median og 95 % KI: 22,11 (9,72, 82,07)

---△---

Nivolumab (hendelser: 48/80), median og 95 % KI: 22,34 (9,46, 39,13)

---○---

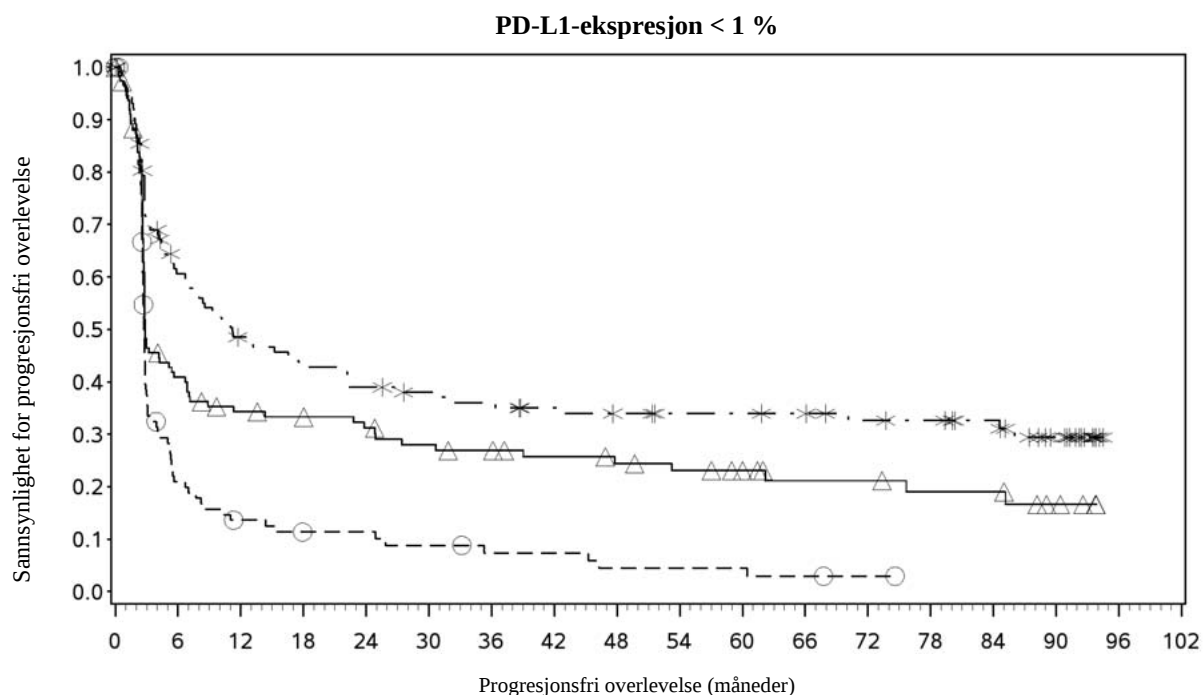
Ipilimumab (hendelser: 60/75), median og 95 % KI: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,38 (0,25, 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,43 (0,29, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,89 (0,58, 1,35)

Figur 4: Progresjonsfri overlevelse ved PD-L1-ekspresjon: 1 % cut-off (CA209067)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab																	
123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
Nivolumab																	
117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
Ipilimumab																	
113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-

---*--- Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 76/123), median og 95 % KI: 11,17 (6,93, 22,18)

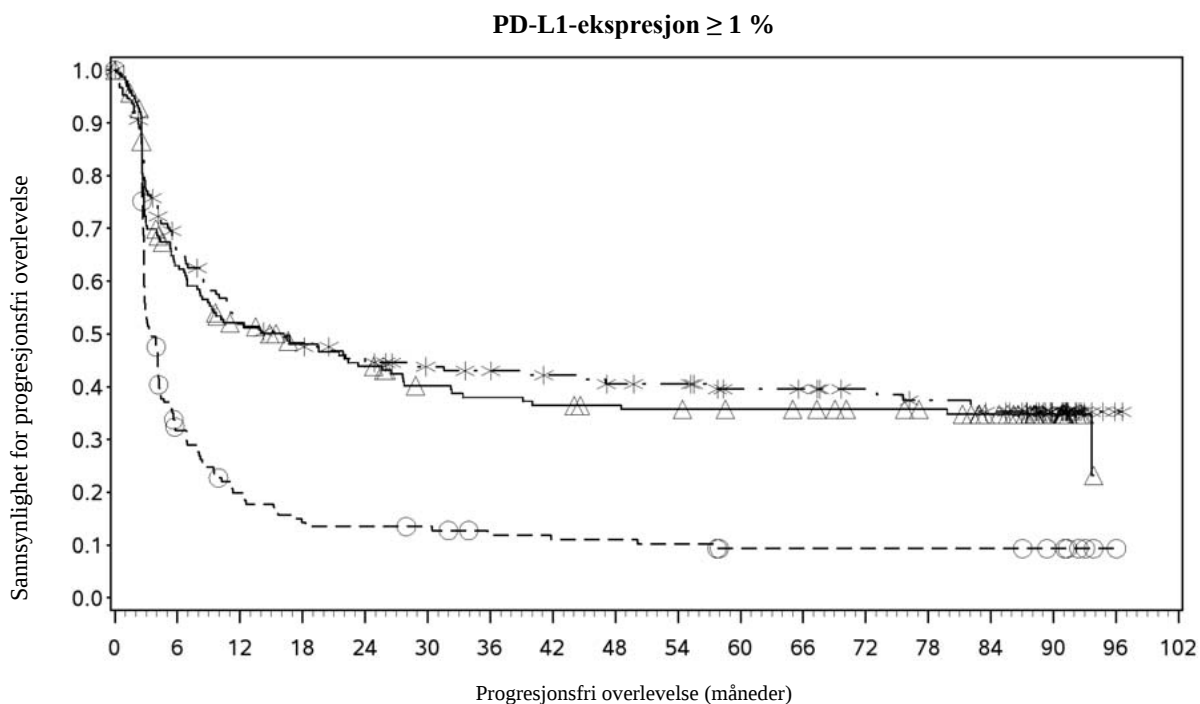
---△--- Nivolumab (hendelser: 85/117), median og 95 % KI: 2,83 (2,76, 5,62)

---○--- Ipilimumab (hendelser: 94/113), median og 95 % KI: 2,73 (2,66, 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,39 (0,28, 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,59 (0,44, 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,66 (0,48, 0,90)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---

---*---

Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 90/155), median og 95 % KI: 16,13 (8,90, 45,08)

---△---

Nivolumab (hendelser: 102/171), median og 95 % KI: 16,20 (8,11, 27,60)

---○---

Ipilimumab (hendelser: 137/164), median og 95 % KI: 3,48 (2,83, 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,42 (0,32, 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,45 (0,35, 0,59)

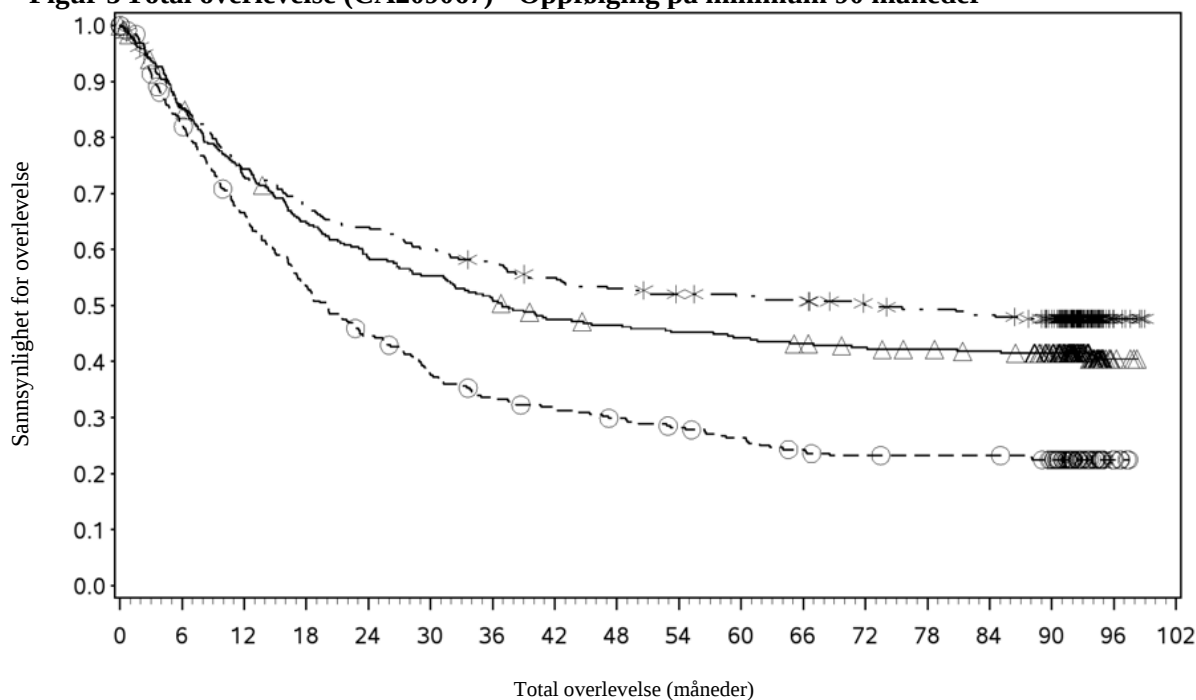
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,92 (0,69, 1,22)

Tidspunktet for den endelige (primære) OS-analysen var når alle pasientene hadde hatt en oppfølging på minimum 28 måneder. Etter 28 måneder var ikke median OS oppnådd for nivolumab-gruppen sammenlignet med 19,98 måneder for ipilimumab-gruppen (HR = 0,63, 98 % KI: 0,48, 0,81; p-verdi: < 0,0001). Median OS var ikke oppnådd for gruppen som fikk ipilimumab i kombinasjon med nivolumab, sammenlignet med ipilimumab-gruppen (HR = 0,55, 98 % KI: 0,42, 0,72; p-verdi: < 0,0001).

OS-resultater ved en ytterligere deskriptiv analyse utført med oppfølging på minimum 90 måneder viser resultater forenlig med de opprinnelige primæranalysene. OS-resultater fra denne oppfølgingsanalysen er vist i figur 5 (alle randomiserte), figur 6 og 7 (ved tumor PD-L1 5 % og 1 % cut-off).

OS-analysen var ikke justert for å ta hensyn til påfølgende behandling. Påfølgende systemisk behandling ble gitt til henholdsvis 36,0 %, 49,1 % og 66,3 % av pasientene i kombinasjonsarmen, nivolumab monoterapiarmen og ipilimumab-armen. Påfølgende immunterapi (inkludert behandling med anti-PD-1, anti-CTLA-4 antistoff eller annen immunterapi) ble gitt til henholdsvis 19,1 %, 34,2 % og 48,3 % av pasientene i kombinasjonsarmen, nivolumab monoterapiarmen og ipilimumab-armen.

Figur 5 Total overlevelse (CA209067) - Oppfølging på minimum 90 måneder



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

314 265 227 210 199 187 179 169 163 158 156 153 147 144 141 129 7 -

Nivolumab

316 266 231 201 181 171 158 145 141 137 134 130 126 123 120 107 4 -

Ipilimumab

315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 75 68 64 63 63 57 5 -

- - - * - - - Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 162/314), median og 95 % KI: 72,08 (38,18, N.A.)
OS-rate og 95 % KI ved 12 måneder: 73 % (68, 78), 24 måneder: 64 % (59, 69), 36 måneder: 58 % (52, 63),
60 måneder: 52 % (46, 57) og 90 måneder: 48 % (42, 53)

----△---- Nivolumab (hendelser: 182/316), median og 95 % KI: 36,93 måneder (28,25, 58,71)
OS-rate og 95 % KI ved 12 måneder: 74 % (69, 79), 24 måneder: 59 % (53, 64), 36 måneder: 52 % (46, 57),
60 måneder: 44 % (39, 50) og 90 måneder: 42 % (36, 47)

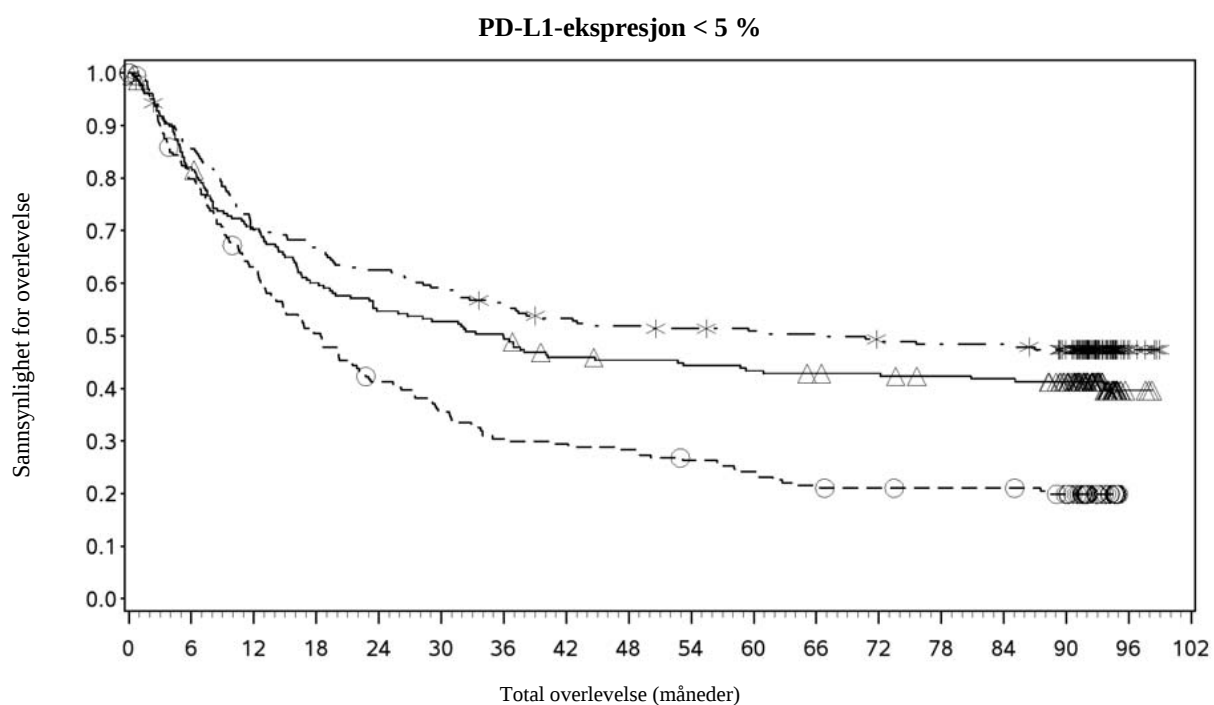
- - -○- - - Ipilimumab (hendelser: 235/315), median og 95 % KI: 19,94 måneder (16,85, 24,61)
OS-rate og 95 % KI ved 12 måneder: 67 % (61, 72), 24 måneder: 45 % (39, 50), 36 måneder: 34 % (29, 39),
60 måneder: 26 % (22, 31) og 90 måneder: 22 % (18, 27)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,53 (0,44, 0,65)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,63 (0,52, 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,84 (0,68, 1,04)

Figur 6: Total overlevelse ved PD-L1-ekspresjon: 5 % cut off (CA209067) - Oppfølging på minimum 90 måneder



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*---

Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 109/210), median og 95 % KI: 65,94 (32,72, N.A.)

---Δ---

Nivolumab (hendelser: 121/208), median og 95 % KI: 35,94 måneder (23,06, 60,91)

---○---

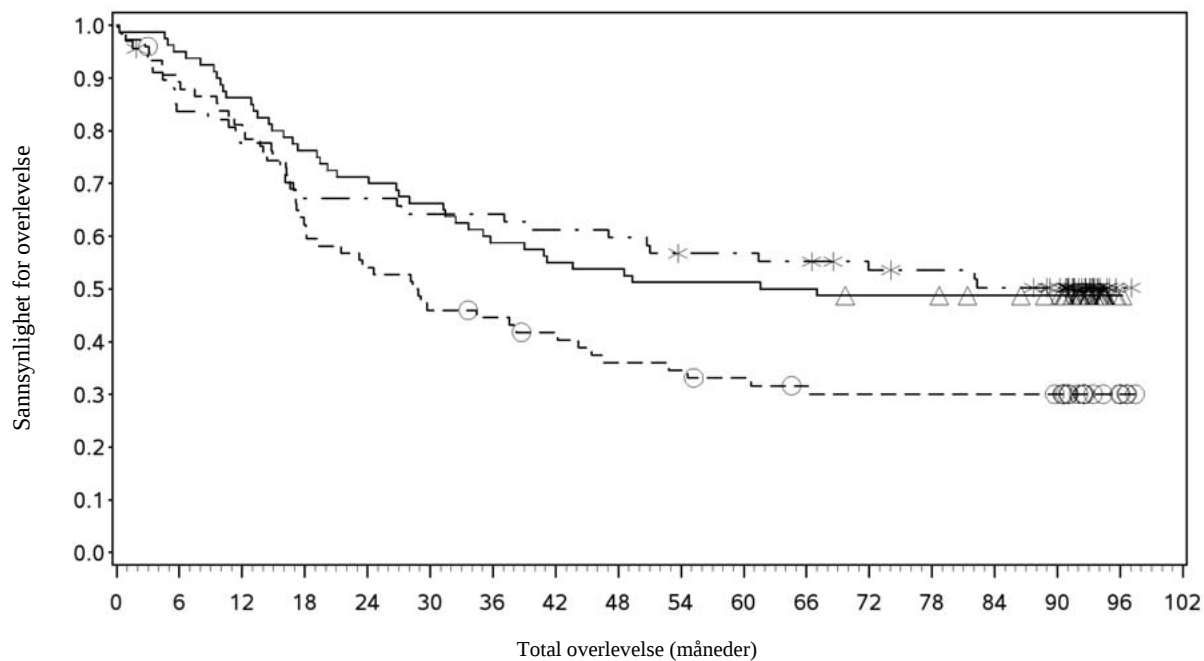
Ipilimumab (hendelser: 157/202), median og 95 % KI: 18,40 måneder (13,70, 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,51 (0,40, 0,66)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,62 (0,49, 0,79)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,83 (0,64, 1,07)

PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*---

Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 33/68), median og 95 % KI: N.A. (39,06, N.A.)

---△---

Nivolumab (hendelser: 41/80), median og 95 % KI: 64,28 måneder (33,64, N.A.)

---○---

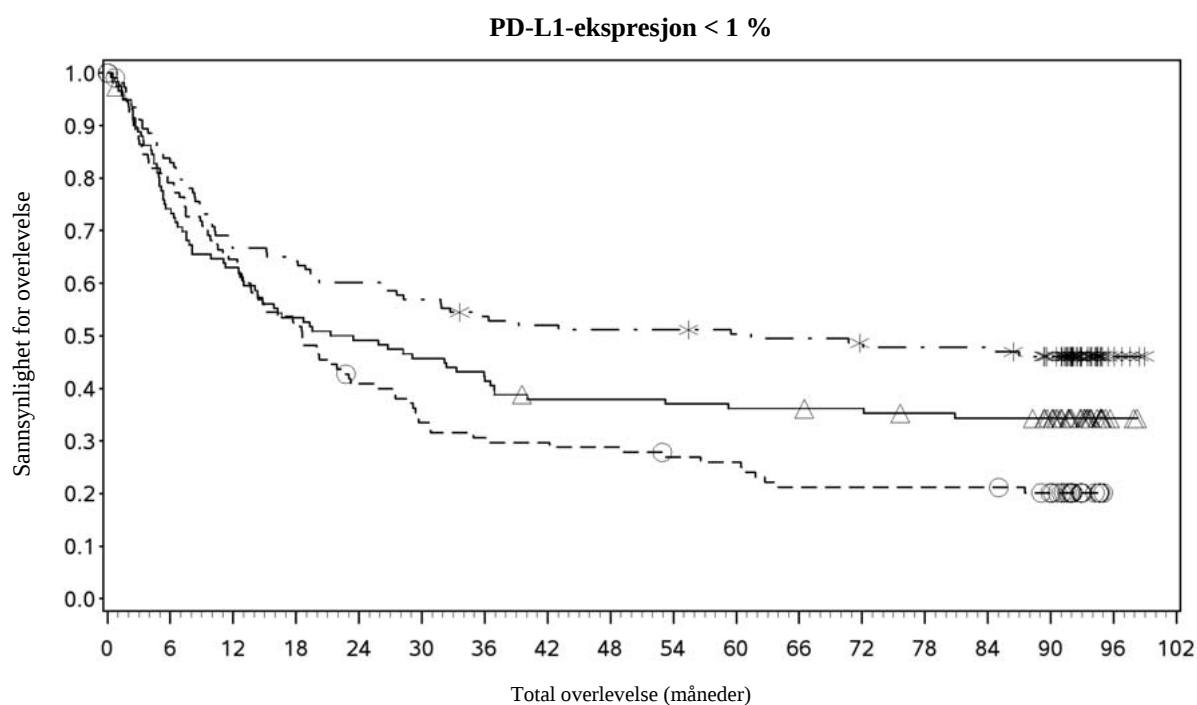
Ipilimumab (hendelser: 51/75), median og 95 % KI: 28,88 måneder (18,10, 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,61 (0,39, 0,94)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,61 (0,41, 0,93)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,99 (0,63, 1,57)

Figur 7: Total overlevelse ved PD-L1-ekspresjon: 1 % cut-off (CA209067) - Oppfølging på minimum 90 måneder



Antall pasienter med risiko

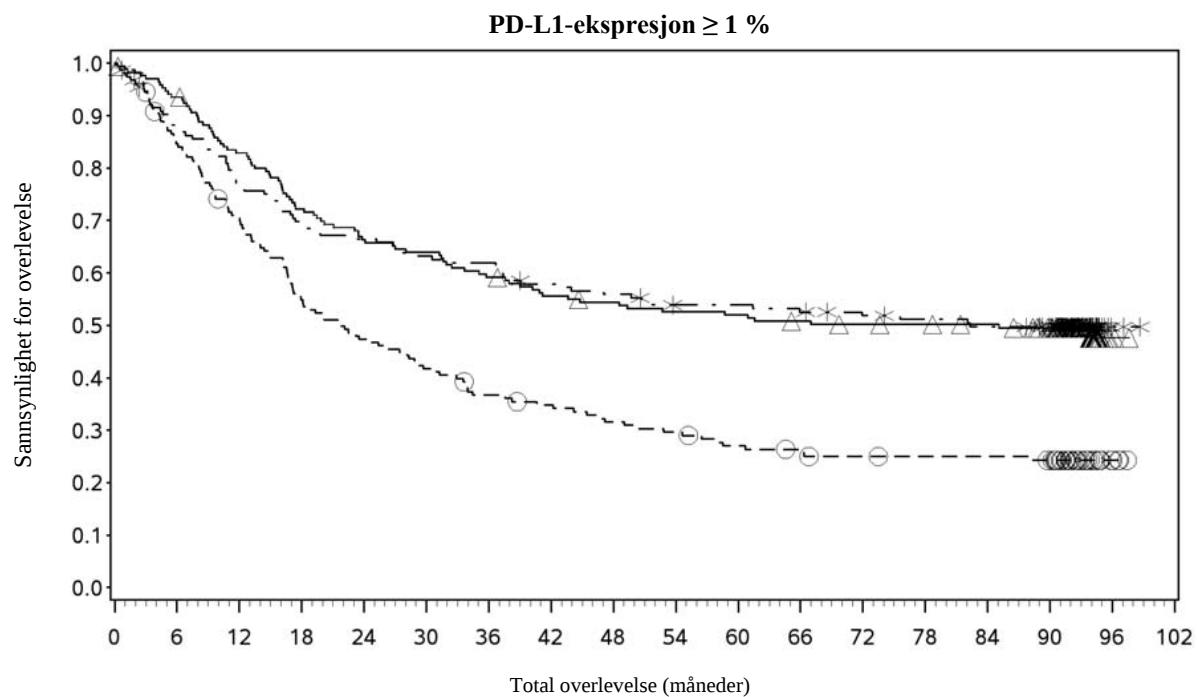
Nivolumab + ipilimumab																	
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
Nivolumab																	
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
Ipilimumab																	
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-

---*--- Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 66/123), median og 95 % KI: 61,44 (26,45, N.A.)
 ---△--- Nivolumab (hendelser: 76/117), median og 95 % KI: 23,46 måneder (13,01, 36,53)
 ---○--- Ipilimumab (hendelser: 87/113), median og 95 % KI: 18,56 måneder (13,67, 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,55 (0,40, 0,76)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,77 (0,57, 1,05)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,71 (0,51, 0,99)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*---

Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 76/155), median og 95 % KI: 82,30 (39,06, N.A.)

---△---

Nivolumab (hendelser: 86/171), median og 95 % KI: 85,09 måneder (39,00, N.A.)

---○---

Ipilimumab (hendelser: 121/164), median og 95 % KI: 21,49 måneder (16,85, 29,08)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,52 (0,39, 0,70)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,52 (0,39, 0,69)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 1,01 (0,74, 1,37)

Oppfølging for analysen av ORR var på minimum 90 måneder. Responser er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8: Objektiv respons (CA209067)

	nivolumab + ipilimu mab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektiv respons	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95 % KI)	(52,6, 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9, 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95 % KI)	(4,38, 9,22)	(2,49, 5,16)	
Fullstendig respons (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Delvis respons (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabil sykdom (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Varighet av respons			
Median (variasjon), måneder	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Andel ≥ 12 måneders varighet	68 %	73 %	44 %
Andel ≥ 24 måneders varighet	58 %	63 %	30 %
ORR (95 % KI) ved PD-L1-ekspresjon i tumor			
< 5 %	56 % (48,7, 62,5) n=210	43 % (36, 49,8) n=208	18 % (12,8, 23,8) n=202
≥ 5 %	72 % (59,9, 82,3) n=68	59 % (47,2, 69,6) n=80	21 % (12,7, 32,3) n=75
< 1 %	54 % (44,4, 62,7) n=123	36 % (27,2, 45,3) n=117	18 % (11,2, 26,0) n=113
≥ 1 %	65 % (56,4, 72) n=155	55 % (47,2, 62,6) n=171	20 % (13,7, 26,4) n=164

Begge armene som inneholdt nivolumab viste en signifikant nytteeffekt på PFS og OS og større ORR sammenlignet med ipilimumab alene. Resultatene som ble observert for PFS ved 18 måneders oppfølging og resultatene for ORR og OS ved 28 måneders oppfølging var konsistente på tvers av undergrupper av pasienter, inkludert ECOG-funksjonsstatus, BRAF-status, M-stadium, alder, sykdomshistorie med hjernemetastaser og LDH-nivå ved baseline. Denne observasjonen var opprettholdt for OS-resultatene med en oppfølging på minimum 90 måneder.

Blant 131 pasienter som seponerte kombinasjonen på grunn av bivirkninger etter 28 måneders oppfølging var ORR 71 % (93/131) med 20 % (26/131) som oppnådde en fullstendig respons, og median OS var ikke oppnådd.

Begge armene som inneholdt nivolumab viste større objektiv responsrate enn ipilimumab uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå. ORR var høyere for kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab i forhold til nivolumab som monoterapi på tvers av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor (tabell 8) etter 90 måneders oppfølging, med en beste totalrespons av fullstendig respons som korrelerte med en forbedret overlevelsrate.

Etter 90 måneders oppfølging var median varighet av respons hos pasienter med PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor ≥ 5 % 78,19 måneder (variasjon: 18,07- N.A.) i kombinasjonsarmen, 77,21 måneder (variasjon: 26,25-N.A.) i nivolumab monoterapiarmen, mens den var 31,28 måneder (variasjon: 6,08-N.A.) i ipilimumab-armen. Ved PD-L1-ekspresjon i tumor < 5 % ble median varighet av respons ikke oppnådd (variasjon: 61,93-N.A.) i kombinasjonsarmen, den var 90,84 måneder (variasjon: 50,43-N.A.) i nivolumab monoterapiarmen, mens den var 19,25 måneder (variasjon: 5,32-47,44) i ipilimumab monoterapiarmen.

Ingen klar cut-off for PD-L1-ekspresjon kan på pålitelig vis etableres ved vurdering av de relevante endepunktene for tumorrespons, PFS og OS. Resultater fra en eksplorativ multivariat analyse

identifiserte pasient- og tumorkarakteristikker (ECOG-funksjonsstatus, M-stadium, LDH-nivå ved baseline, BRAF-mutasjonsstatus, PD-L1-status og kjønn) som kan bidra til overlevelsen.

Effekt ved BRAF-status:

Etter 90 måneders oppfølging hadde BRAF[V600]-mutasjonspositive og BRAF-villtype-pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab en median PFS på henholdsvis 16,76 måneder (95 % KI: 8,28, 32,0) og 11,7 måneder (95 % KI: 7,0, 19,32), mens de i nivolumab monoterapiarmen hadde en median PFS på henholdsvis 5,62 måneder (95 % KI: 2,79, 9,46) og 8,18 måneder (95 % KI: 5,13, 19,55). BRAF[V600]-mutasjonspositive- og BRAF-villtype-pasienter randomisert til ipilimumab monoterapi hadde en median PFS på henholdsvis 3,09 måneder (95 % KI: 2,79, 5,19) og 2,83 måneder (95 % KI: 2,76, 3,06).

Etter 90 måneders oppfølging hadde BRAF[V600]-mutasjonspositive- og BRAF-villtype-pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab en ORR på 67,0 % (95 % KI: 57,0, 75,9, n = 103) og 54,0 % (95 % KI: 47,1, 60,9, n = 211), mens de i nivolumab monoterapiarmen hadde en ORR på henholdsvis 37,87 % (95 % KI: 28,2, 48,1, n = 98) og 48,2 % (95 % KI: 41,4, 55,0, n = 218). BRAF[V600]-mutasjonspositive- og BRAF-villtype-pasienter randomisert til ipilimumab monoterapi hadde en ORR på 23,0 % (95 % KI: 15,2, 32,5; n = 100) og 17,2 % (95 % KI: 12,4, 22,9; n = 215).

Etter 90 måneders oppfølging av BRAF[V600]-mutasjonspositive pasienter var median OS ikke oppnådd i kombinasjonsarmen og 45,5 måneder for nivolumab monoterapiarmen. Median OS for BRAF[V600]-mutasjonspositive pasienter i ipilimumab monoterapiarmen var på 24,6 måneder. Hos BRAF-villtype pasienter var median OS på 39,06 måneder i kombinasjonsarmen, 34,37 måneder i nivolumab monoterapiarmen og 18,5 måneder i ipilimumab monoterapiarmen. HR av OS for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. nivolumab som monoterapi var 0,66 (95 % KI: 0,44, 0,98) for BRAF[V600]-mutasjonspositive pasienter og 0,95 (95 % KI: 0,74, 1,22) for BRAF-villtype pasienter.

Intravenøs formulering

Randomisert fase 2-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og ipilimumab som monoterapi (CA209069)

Studie CA209069 var en randomisert, dobbeltblindet fase 2-studie som sammenlignet nivolumab i kombinasjon med ipilimumab med ipilimumab alene hos 142 pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom med tilsvarende inklusjonskriterier som i studien CA209067 og primæranalyser hos pasienter med BRAF-villtype melanom (77 % av pasientene). ORR vurdert av utprøver var 61 % (95 % KI: 48,9, 72,4) i kombinasjonsarmen (n = 72) versus 11 % (95 % KI: 3,0, 25,4) i ipilimumab monoterapiarmen (n = 37). Estimerte OS-rater ved 2 og 3 år var henholdsvis 68 % (95 % KI: 56, 78) og 61 % (95 % KI: 49, 71) i kombinasjonsarmen (n = 73) og henholdsvis 53 % (95 % KI: 36, 68) og 44 % (95 % KI: 28, 60) for ipilimumab alene (n = 37).

Adjuvant behandling av melanom

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie av nivolumab vs. placebo (CA20976K)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 480 mg som monoterapi til behandling av pasienter med fullstendig resektet melanom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet fase 3 studie (CA20976K). Studien inkluderte pasienter som hadde ECOG funksjonsstatusscore på 0 eller 1, med histologisk bekreftet melanom i stadium IIB eller stadium IIC American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8. utgave, som hadde blitt fullstendig kirurgisk resektet. Inklusjon krevde fullstendig reseksjon av primært melanom med negative marginer og en negativ biopsi av vaktpostlymfeknute innen 12 uker før randomisering. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. Studien ekskluderte pasienter med okulært/uvealt eller mukosalt melanom, aktiv autoimmun sykdom, enhver tilstand som krever systemisk behandling med enten kortikosteroider (≥ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig) eller andre immunsuppressive legemidler, samt pasienter som tidligere har fått behandling for melanom med unntak av kirurgi.

Totalt 790 pasienter ble randomisert (2:1) til å få enten nivolumab 480 mg (n = 526) administrert intravenøst over 30 minutter hver 4. uke eller placebo (n = 264) i opptil 1 år eller frem til tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet. Randomisering ble stratifisert av AJCC, 8. utgave, av T-kategori (T3b vs. T4a vs. T4b). Tumorundersøkelser ble utført hver 26. uke i løpet av år 1–3 og hver 52. uke fra 3 år til 5 år. Det primære effektendepunktet var overlevelse uten tilbakefall (RFS). RFS, vurdert av utprøver, var definert som tiden mellom dato for randomisering og dato for det som kom først av første tilbakefall (lokal, regional eller distal metastase), nytt primært melanom eller død, uavhengig av årsak. De sekundære endepunktene omfattet OS og fjernmetastasefri overlevelse (DMFS).

Karakteristikk ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 62 år (variasjon: 19-92), 61 % var menn og 98 % var av europeisk opprinnelse. ECOG-funksjonsstatusscore ved baseline var 0 (94 %) eller 1 (6 %). Seksti prosent hadde stadium IIB og 40 % hadde stadium IIC.

Ved en primær, forhåndsspesifisert interimanalyse (oppfølging i minimum 7,8 måneder) ble det utvist en statistisk signifikant forbedring i RFS med nivolumab sammenlignet med placebo med HR på 0,42 (95 % KI: 0,30, 0,59; $p < 0,0001$). Ved en oppdatert deskriptiv RFS analyse (med oppfølging i minimum 15,6 måneder) ble det fortsatt demonstrert en RFS-forbedring med nivolumab med HR 0,53 (95 % KI: 0,40, 0,71). OS var ikke modent. Ved en ytterligere deskriptiv analyse av RFS (med oppfølging i minimum 26,9 måneder) viste nivolumab fortsatt forbedring i RFS med HR 0,62 (95 % KI: 0,47-0,80). Median oppfølgingstid var 34,25 måneder for nivolumab-armen og 33,92 måneder for placebo-armen. Resultatene var konsistente med den formelle interimanalysen. Rapporterte resultater fra analysene med oppfølging i minimum 15,6 måneder er oppsummert i tabell 9 og figur 8.

Tabell 9: Effekresultater (CA20976K)

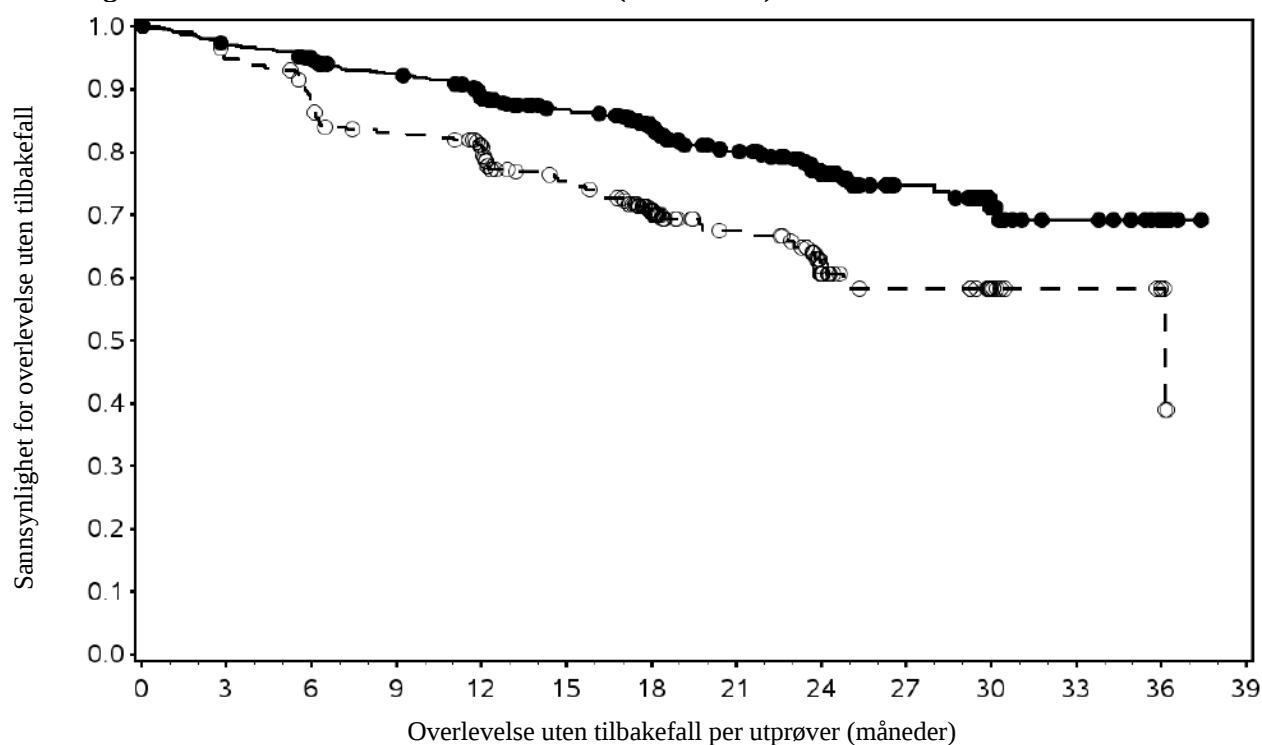
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Overlevelse uten tilbakefall med oppfølging i minimum 15,6 måneder		
Overlevelse uten tilbakefall		
Hendelser	102 (19,4 %)	84 (31,8 %)
Hasard ratio ^a		0,53
95 % KI		(0,40, 0,71)
Median (95 % KI) måneder	NR	36,14 (24,77, NR)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^b	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder ^b	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

^a Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b Basert på Kaplan-Meier-estimer.

Forbedring av RFS var konsistent på tvers av viktige undergrupper, inkludert sykdomsstadium, T-kategori og alder.

Figur 8: Overlevelse uten tilbakefall (CA20976K)



Antall personer med risiko

Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

----●---- Nivolumab (hendelser: 102/526), median og 95 % KI: NR
 ---○--- Placebo (hendelser: 84/264), median og 95 % KI: 36,14 (24,77, NR)
 Nivolumab vs. placebo – HR (95 % KI): 0,53 (0,40, 0,71)

Basert på data cut-off: 21. februar 2023, minimum oppfølging på 15,6 måneder

Tumordata for PD-L1-ekspresjon var tilgjengelige for 302/790 (38,2 %) randomiserte pasienter (henholdsvis 36,3 % og 42,0 % i nivolumab- og placeboarmene), da PD-L1-ekspresjon ikke var en stratifikasjonsfaktor for randomisering. De eksploratoriske RFS-analysene av PD-L1-ekspresjon viste en HR for nivolumab vs. placebo på 0,43 (95 % KI: 0,22, 0,84) hos pasienter (N = 167) med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %, 0,82 (95 % KI: 0,44, 1,54) hos pasienter (N = 135) med PD-L1-ekspresjon < 1 %, og 0,50 (95 % KI: 0,34, 0,73) hos pasienter (N = 488) med ubestemt/ikke rapportert/ikke evaluerbar PD-L1-ekspresjon.

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie med nivolumab vs. ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av pasienter med fullstendig resektet melanom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209238). Studien inkluderte voksne pasienter som hadde ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1, med histologisk bekreftet melanom i stadium IIIB/C eller stadium IV American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. utgave, som er fullstendig kirurgisk resektet. I henhold til AJCC 8. utgave tilsvarende disse pasienter med lymfeknuteinvolvering eller metastaser. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. Pasienter med tidligere autoimmun sykdom, og enhver tilstand som krevde systemisk behandling med enten kortikosteroider (≥ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig) eller andre immunsuppressive legemidler, samt pasienter som tidligere hadde fått behandling mot melanom (med unntak av pasienter behandlet med kirurgi, adjuvant radioterapi etter nevrokirurgisk reseksjon av lesjoner i sentralnervesystemet og tidligere adjuvant interferon fullført ≥ 6 måneder før randomisering), tidligere behandling med anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- eller

anti-CTLA-4-antistoff (inkludert ipilimumab eller noe annet antistoff eller legemiddel som retter seg spesifikt mot T-celle-kostimulering eller sjekkpunktsignalveier) ble ekskludert fra studien.

Totalt 906 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 453) administrert hver 2. uke eller ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) administrert hver 3. uke for 4 doser, og deretter hver 12. uke fra uke 24 i opptil 1 år. Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjon i tumor ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /ubestemt) og sykdomsstadium i henhold til AJCC-stadiuminndeling. Tumorvurderinger ble utført hver 12. uke de første 2 årene, og deretter hver 6. måned. Det primære endepunktet var overlevelse uten tilbakefall (RFS). RFS vurdert av utprøver var definert som tiden mellom dato for randomisering og dato for det som kom først av første tilbakefall (lokal, regional eller distal metastase), nytt primært melanom eller død av enhver årsak.

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 55 år (variasjon: 18-86), 58 % var menn og 95 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus score ved baseline var 0 (90 %) eller 1 (10 %). Hovedandelen av pasientene hadde sykdom i AJCC-stadium III (81 %), 19 % hadde sykdom i stadium IV. 48 % av pasientene hadde makroskopiske lymfeknuter og 32 % hadde tumor med ulcerasjon. 42 % av pasientene var BRAF V600-mutasjonspositive mens 45 % hadde BRAF-villtype. For 13 % var BRAF-status ikke kjent. For PD-L1-ekspresjon i tumor hadde 34 % av pasientene PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$ og 62 % hadde $< 5\%$, som målt med klinisk studie-analyse. Blant pasienter med kvantifiserbar ekspresjon av PD-L1 i tumor var fordelingen av pasientene balansert mellom behandlingsgruppene. PD-L1-ekspresjon i tumor ble målt med PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Ved en primær, forhåndsspesifisert interimanalyse (oppfølging i minimum 18 måneder) ble det vist en statistisk signifikant forbedring i RFS med nivolumab sammenlignet med ipilimumab med HR 0,65 (97,56 % KI: 0,51, 0,83, stratifisert log-rank $p < 0,0001$). Ved en oppdatert, deskriptiv analyse av RFS med oppfølging på minimum 24 måneder, ble forbedring i RFS bekreftet med HR 0,66 (95 % KI: 0,54, 0,81; $p < 0,0001$) og OS var ikke modent. Effekteresultatene med oppfølging minimum 36 måneder (RFS forhåndsspesifisert endelig analyse) og 48 måneder (OS forhåndsspesifisert endelig analyse) er vist i tabell 10 og figur 9 og 10 (hele den randomiserte populasjonen).

Tabell 10: Effekteresultater (CA209238)

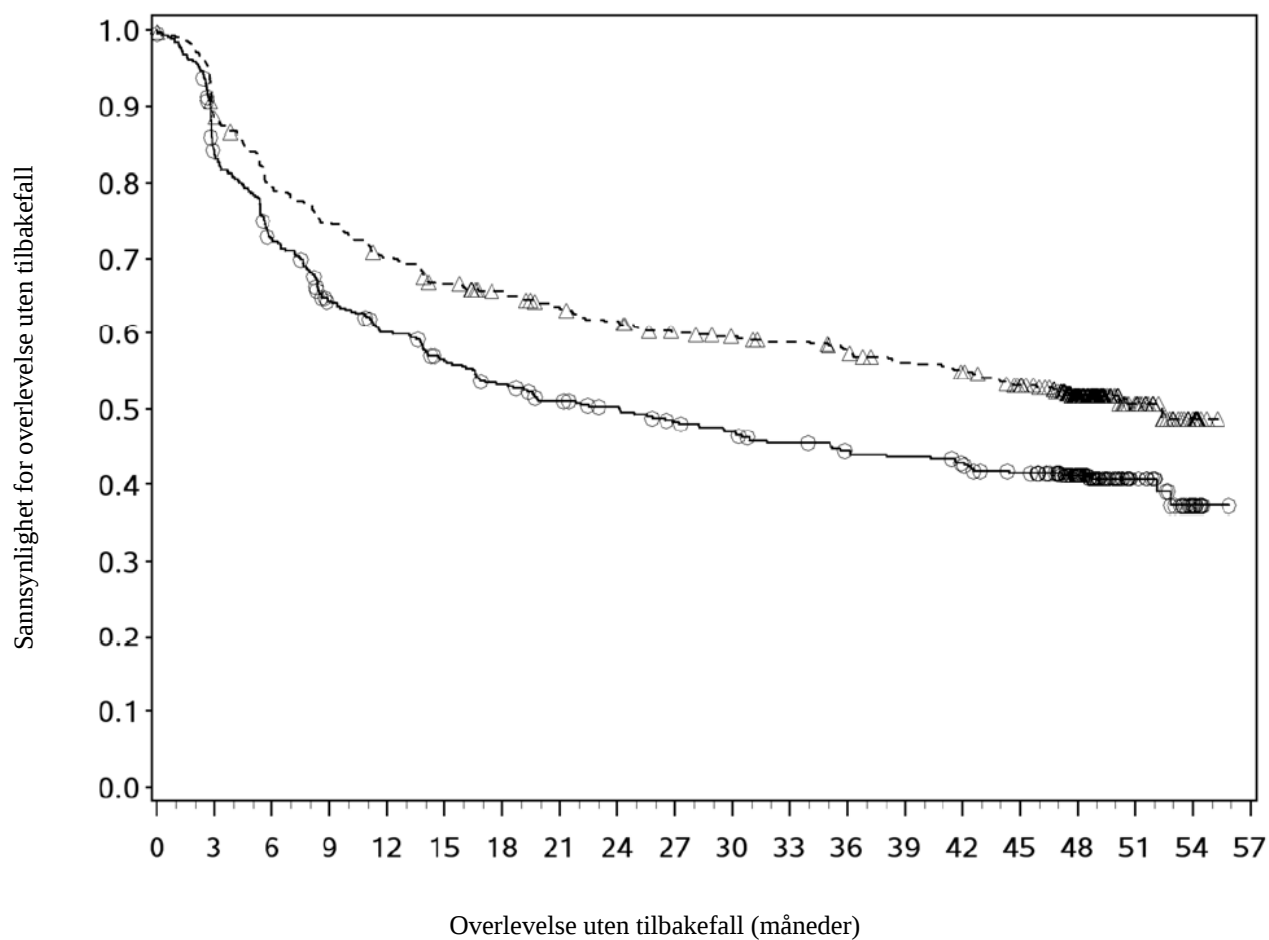
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Forhåndsspesifisert endelig analyse		
Overlevelse uten tilbakefall med oppfølging i minimum 36 måneder		
Hendelser	188 (41,5 %)	239 (52,8 %)
Hasard ratio ^a		0,68
95 % KI		(0,56, 0,82)
p-verdi		$p < 0,0001$
Median (95 % KI) måneder	NR (38,67, NR)	24,87 (16,62, 35,12)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Overlevelse uten tilbakefall med oppfølging i minimum 48 måneder		
Hendelser	212 (46,8 %)	253 (55,8 %)
Hasard ratio ^a		0,71
95 % KI		(0,60, 0,86)
Median (95 % KI) måneder	52,37 (42,51, NR)	24,08 (16,56, 35,09)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)
Rate (95 % KI) ved 36 måneder	57,6 (52,8, 62,1)	44,4 (39,6, 49,1)
Rate (95 % KI) ved 48 måneder	51,7 (46,8, 56,3)	41,2 (36,4, 45,9)
Forhåndsspesifisert endelig analyse		
Total overlevelse med oppfølging i minimum 48 måneder		
Hendelser	100 (22,1 %)	111 (24,5 %)
Hasard ratio ^a		0,87
95,03 % KI		(0,66, 1,14)
p-verdi		0,3148
Median (95 % KI) måneder	Ikke oppnådd	Ikke oppnådd
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	96,2 (93,9, 97,6)	95,3 (92,8, 96,9)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder	91,9 (88,9, 94,1)	91,8 (88,8, 94,0)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	88,0 (84,6, 90,7)	87,8 (84,4, 90,6)
Rate (95 % KI) ved 36 måneder	81,7 (77,8, 85,1)	81,6 (77,6, 85,0)
Rate (95 % KI) ved 48 måneder	77,9 (73,7, 81,5)	76,6 (72,2, 80,3)

^a Derivert fra en stratifisert proporsjonal hasardmodell.

Med oppfølging i minimum 36 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring av RFS hos pasienter randomisert til nivolumab-armen, sammenlignet med armen med ipilimumab 10 mg/kg. Forbedring av RFS var konsistent på tvers av undergrupper, inkludert PD-L1-ekspresjon i tumor, BRAF-status og sykdomsstadium. Med oppfølging i minimum 48 måneder, vist i figur 9, fortsatte studien å vise forbedring av RFS i nivolumab-armen, sammenlignet med ipilimumab-armen. Forbedring av RFS ble opprettholdt på tvers av alle undergruppene.

Figur 9: Overlevelse uten tilbakefall (CA209238)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

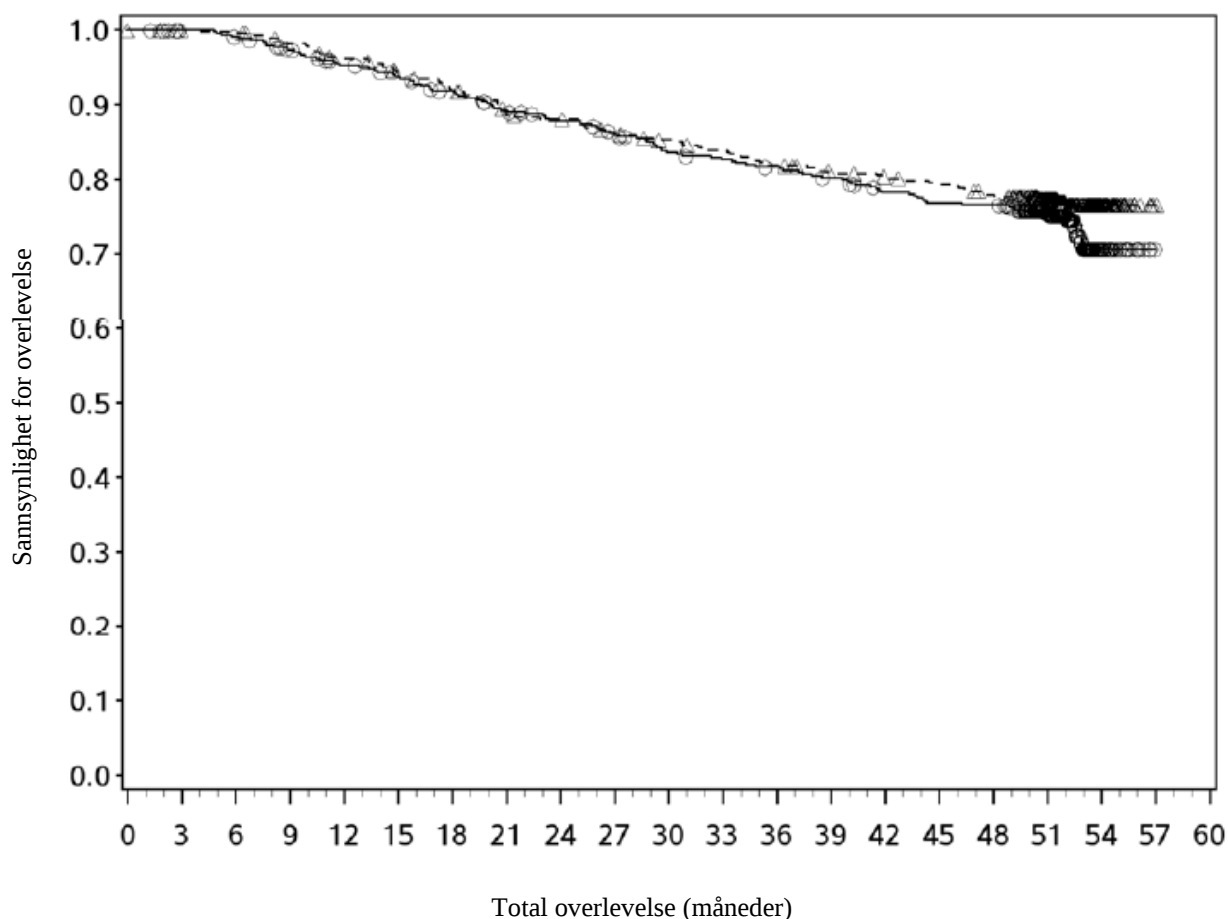
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

---△--- Nivolumab ---○--- Ipilimumab

Figur 10: Total overlevelse (CA209238)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

453 450 447 438 427 416 405 388 383 373 366 359 350 341 337 332 324 237 45 1 0

Ipilimumab

453 447 442 430 416 407 395 382 373 363 350 345 340 333 322 316 315 218 40 0 0

---△--- Nivolumab ---○--- Ipilimumab

Med en oppfølging på minimum 48 måneder, vist i figur 10, ble median OS ikke oppnådd i noen gruppe (HR = 0,87, 95,03 % KI: 0,66, 1,14; p-verdi: 0,3148). De samlede overlevelsedataene blir påvirket av effektive påfølgende kreftbehandlinger. Påfølgende systemisk behandling ble gitt til 33 % og 42 % av pasientene i henholdsvis nivolumab- og ipilimumab-armene. Påfølgende immunterapi (inkludert anti-PD-1, anti-CTLA-4 eller annen immunterapi) ble gitt til 23 % og 34 % av pasientene i henholdsvis nivolumab- og ipilimumab-armen.

Livskvalitet (QoL) med nivolumab forble stabil og nær baselineverdier under behandlingen, i henhold til undersøkelser med valide og pålitelige skalaer som *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 og EQ-5D utility index og visuell analog skala (VAS).

Ikke-småcellet lungekreft

Behandling av NSCLC etter tidligere kjemoterapi

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie versus docetaxel (CA209017)

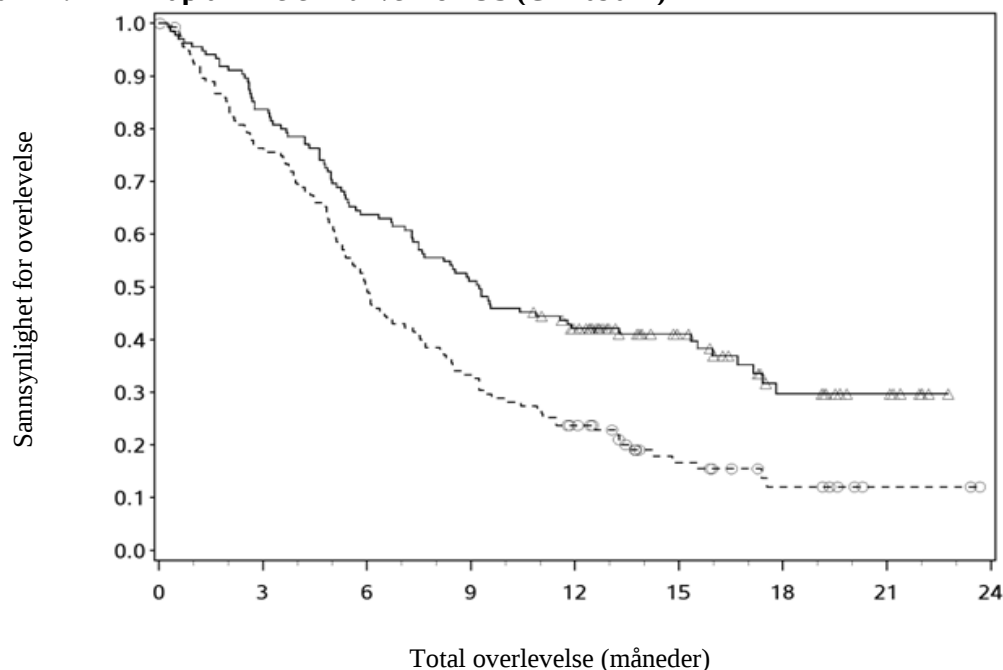
Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209017). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde fått sykdomsprogresjon i løpet av eller etter tidligere platinabasert dublett kjemoterapiregime og en ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres tumor PD-L1 status i tumor. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom eller aktive hjernemetastaser ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser kunne inkluderes dersom de nevrologisk var tilbake ved baseline minst 2 uker før inklusjon, og dersom de enten ikke brukte kortikosterioder eller fikk en stabil eller avtagende dose på < 10 mg prednisonequivallenter daglig.

Totalt 272 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg ($n = 135$) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke eller docetaxel ($n = 137$) 75 mg/m² hver 3. uke. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. Tumorevaluering i henhold til RECIST versjon 1.1 ble gjennomført 9 uker etter randomisering og fortsatte deretter hver 6. uke. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverevaluert ORR og PFS. I tillegg ble symptombedring og generell helsestatus evaluert ved hjelp av henholdsvis Lung cancer symptom score (LCSS) average burden index og EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS).

Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 63 år (variasjon: 39-85), med 44 % ≥ 65 år og 11 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (93 %) og menn (76 %). Trettien prosent (31 %) hadde progressiv sykdom rapportert som beste respons på det siste foregående behandlingsregimet, og 45 % fikk nivolumab innen 3 måneder etter å ha fullført det siste foregående behandlingsregimet. ECOG-funksjonsstatus score var 0 (24 %) eller 1 (76 %) ved baseline.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 11.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209017)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab 3 mg/kg								
135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel								
137	103	68	45	30	14	7	2	0

---△--- Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 86/135), median og 95 % KI: 9,23 (7,33, 13,27)

---○--- Docetaxel (hendelser: 113/137), median og 95 % KI: 6,01 (5,13, 7,33)

Den observerte nytteeffekten på OS var konsistent på tvers av undergrupper av pasienter. Økt overlevelse ble observert uavhengig av om pasientene hadde tumorer som var betegnet som PD-L1-negative eller PD-L1-positive (membranekspresjon cut-off på 1 %, 5 % eller 10 % i tumorceller). Betydningen av denne biomarkøren (PD-L1-ekspressjon i tumor) er imidlertid ikke fullstendig klarlagt. Med minimum 62,6 måneders oppfølging, forble nytteeffekten på OS konsistent på tvers av undergrupper.

CA209017-studien inkluderte et begrenset antall pasienter ≥ 75 år (11 i nivolumab-gruppen og 18 i docetaxel-gruppen). Nivolumab viste lavere numerisk effekt på OS (HR 1,85; 95 % KI: 0,76, 4,51), PFS (HR = 1,76; 95 % KI: 0,77, 4,05) og ORR (9,1 % vs. 16,7 %). På grunn av lite utvalg kan ingen bestemte konklusjoner trekkes fra disse dataene.

Effekteresultater er vist i tabell 11.

Tabell 11: Effekresultater (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Primæranalyse		
Oppfølging: minimum 10,6 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	86 (63,7 %)	113 (82,5 %)
Hasard ratio	0,59	
96,85 % KI	(0,43, 0,81)	
p-verdi	0,0002	
Median (95 % KI) måneder	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)	27 (20,0 %) (13,6, 27,7)	12 (8,8 %) (4,6, 14,8)
Odds ratio (95 % KI)	2,64 (1,27, 5,49)	
p-verdi	0,0083	
Fullstendig respons (CR)	1 (0,7 %)	0
Delvis respons (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabil sykdom (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	Ikke oppnådd (2,9–20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	105 (77,8 %)	122 (89,1 %)
Hasard ratio	0,62	
95 % KI	(0,47, 0,81)	
p-verdi	< 0,0004	
Median (95 % KI) (måneder)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)
Oppdatert analyse		
Oppfølging: minimum 24,2 måneder		
Total overlevelse^a		
Hendelser	110 (81,4 %)	128 (93,4 %)
Hasard ratio	0,62	
95 % KI	(0,47, 0,80)	
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)	20,0 % (13,6, 27,7)	8,8 % (4,6, 14,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)

	nivolumab (n = 135)	docetaksel (n = 137)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	15,6 (9,7, 22,7)	Samtlige pasienter hadde enten fått progresjon, blitt korrigert eller kunne ikke følges opp («lost to follow-up»)
Oppdatert analyse Oppfølging: minimum 62,6 måneder		
Total overlevelse^a		
Hendelser	118 (87,4 %)	133 (97,1 %)
Hasard ratio		0,62
95 % KI		(0,48, 0,79)
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	12,3 (7,4, 18,5)	3,6 (1,4, 7,8)
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)	20,0 % (13,6, 27,7)	8,8 % (4,6, 14,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	9,4 (4,8, 15,8)	Samtlige pasienter hadde enten fått progresjon, blitt korrigert eller kunne ikke følges opp («lost to follow-up»)

^a 6 pasienter (4 %) randomisert til docetaksel gikk over til nivolumab på ulike tidspunkt under behandling.
 “+” Betegner en korrigert observasjon.

Raten for sykdomsrelatert symptombedring, målt ved LCSS, var lignende mellom nivolumab-gruppen (18,5 %) og docetaksel-gruppen (21,2 %). Gjennomsnittlig EQ-VAS økte over tid i begge behandlingsgruppene, noe som indikerer bedre generell helsestatus for pasientene som ble værende på behandling.

Intravenøs formulering

Enkeltarmet fase 2-studie (CA209063)

CA209063-studien var en enkeltarmet, åpen studie utført med 117 pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLS) av typen plateepitelkarsinom, etter to eller flere linjer med behandling. Ellers ble det brukt lignende inklusjonskriterier som i CA209017-studien. Nivolumab 3 mg/kg viste en ORR på 14,5 % (95 % KI: 8,7-22,2 %), en median OS på 8,21 måneder (95 % KI: 6,05-10,9 måneder) og en median PFS på 1,87 måneder (95 % KI 1,77-3,15 måneder). Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble målt ved RECIST versjon 1.1. Den estimerte overlevelsesraten etter 1 år var 41 %.

Intravenøs formulering

Enkeltarmet fase 2-studie (CA209171)

Studie CA209171 var en enkeltarmet, åpen studie med nivolumab som monoterapi hos pasienter med tidligere behandlet avansert eller metastatisk NSCLC av typen plateepitelkarsinom. Sikkerhet var det primære endepunktet, og effekt var et sekundært endepunkt. Av de 811 pasientene som ble behandlet hadde 103 (13 %) en ECOG-funksjonsstatus på 2, 686 (85 %) var < 75 år og 125 (15 %) var ≥ 75 år. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert hos noen av pasientene som ble behandlet, og den samlede sikkerhetsprofilen til nivolumab var lignende på tvers av undergruppene. Effekteresultater basert på ORR vurdert av utprøver er presentert i tabell 12.

Tabell 12: ORR basert på pasienter evaluerbare for respons, totalt og etter undergruppe (CA209171)

Resultat	Totalt	ECOG PS 2	< 75 år	≥ 75 år
N respondere/ N evaluerbare ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95 % KI ^b	(7,7, 12,3)	(0,0, 8,4)	(7,4, 12,4)	(5,5, 18,3)

^a inkluderer bekreftede og ubekreftede responser, scanning var obligatorisk bare ved uke 8/9 og uke 52.

^b CR+PR, konfidensintervall basert på Clopper-Pearson-metoden

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie vs. docetaxel (CA209057)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209057). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde fått sykdomsprogresjon i løpet av eller etter et tidligere platinabasert dublett kjemoterapiregime som kan ha inkludert vedlikeholdsbehandling, og som hadde en ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. En ekstra behandlingslinje med TKI var tillatt for pasienter med kjent EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom eller aktive hjernemetastaser ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser kunne inkluderes dersom de nevrologisk var tilbake ved baseline minst 2 uker før inklusjon, og dersom de enten ikke brukte kortikosterioder eller fikk en stabil eller avtagende dose på < 10 mg prednisonequivallenter daglig.

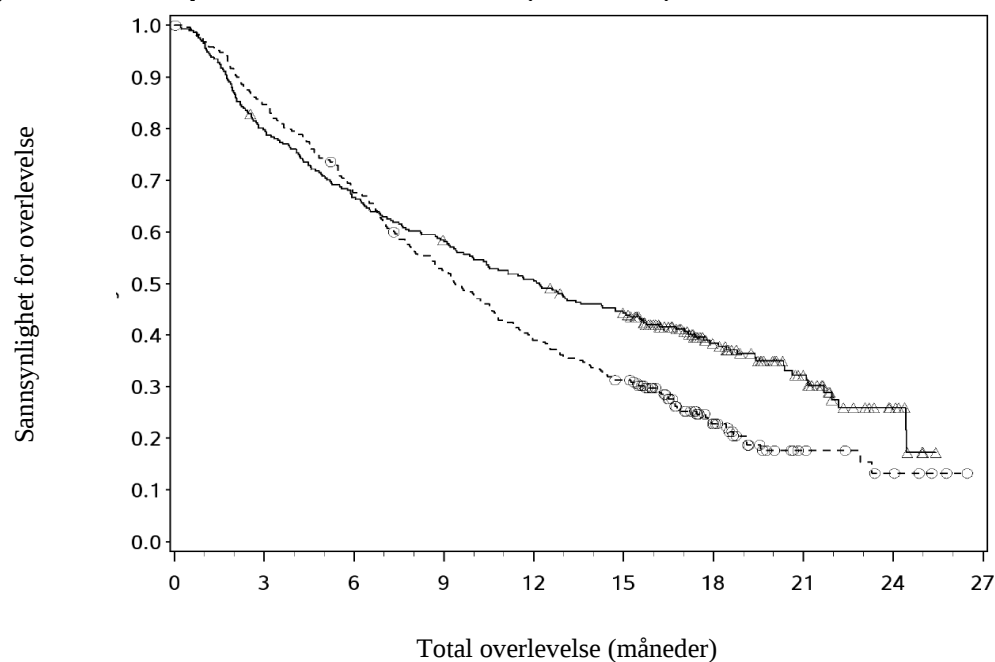
Totalt 582 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke (n = 292) eller docetaxel 75 mg/m² hver 3. uke (n = 290). Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. Tumorevaluering ble utført i henhold til RECIST versjon 1.1. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverevaluert ORR og PFS. Ytterligere prespesifiserte undergruppeanalyser ble utført for å evaluere effekt på PD-L1-ekspresjon i tumor ved forhåndsdefinerte nivåer på 1 %, 5 % og 10 %. Evaluering i henhold til diskrete PD-L1-ekspresjonsintervaller var ikke inkludert i de prespesifiserte analysene på grunn av et lite utvalg i intervallene.

Prestudie tumorvevsprøver ble systematisk innsamlet før randomisering for å kunne utføre forhåndsplanlagte analyser av effekt i henhold til PD-L1-ekspresjon i tumor. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved hjelp av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Median alder var 62 år (variasjon: 21 til 85) med 34 % ≥ 65 år og 7 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (92 %) og menn (55 %). ECOG-funksjonsstatus var 0 (31 %) eller 1 (69 %) ved baseline. Syttini prosent (79 %) av pasientene var tidligere/nåværende røykere.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 12.

Figur 12: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209057)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab 3 mg/kg	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

---△--- Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 190/292), median og 95 % KI: 12,19 (9,66, 14,98)

---○--- Docetaxel (hendelser: 223/290), median og 95 % KI: 9,36 (8,05, 10,68)

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med docetaxel i den forhåndsdefinerte interimanalysen når 413 hendelser ble observert (93 % av det planlagte antallet hendelser for sluttanalyse). Effekteresultater er vist i tabell 13.

Tabell 13: Effekteresultater (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Forhåndsdefinert interimanalyse		
Oppfølging: minimum 13,2 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Hasard ratio ^a		0,73
(95,92 % KI)		(0,59, 0,89)
p-verdi ^b		0,0015
Median (95 % KI) måneder	12,19 (9,66, 14,98)	9,36 (8,05, 10,68)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Bekreftet objektiv respons	56 (19,2 %)	36 (12,4 %)
(95 % KI)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Odds ratio (95 % KI)	1,68 (1,07, 2,64)	
p-verdi	0,0246	
Fullstendig respons (CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Delvis respons (PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabil sykdom (SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Hasard ratio	0,92	
95 % KI	(0,77, 1,11)	
p-verdi	0,3932	
Median (95 % KI) (måneder)	2,33 (2,17, 3,32)	4,21 (3,45, 4,86)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	18,5 (14,1, 23,4)	8,1 (5,1, 12,0)
Oppdatert analyse		
Oppfølging: minimum 24,2 måneder		
Total overlevelse^c		
Hendelser	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Hasard ratio ^a	0,75	
(95 % KI)	(0,63, 0,91)	
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
Bekreftet objektiv respons	19,2 %	12,4 %
(95 % KI)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	17,2 (1,8, 33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)
Oppdatert analyse		
Oppfølging: minimum 62,7 måneder		
Total overlevelse^d		
Hendelser	250 (85,6 %)	279 (96,2 %)
Hasard ratio ^a	0,70	
(95 % KI)	(0,58, 0,83)	
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Bekreftet objektiv respons (95 % KI)	19,5 % (15,1, 24,5)	12,4 % (8,8, 16,8)
Median varighet av respons Måneder (variasjon)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Progresjonsfri overlevelse Rate (95 % KI) ved 60 måneder	7,5 (4,5, 11,4)	Samtlige pasienter hadde enten fått progresjon, blitt korrigert eller kunne ikke følges opp («lost to follow-up»)

^a Avledet fra en stratifisert proporsjonal hasardmodell.

^b P-verdi er avledet fra en log-rank test stratifisert etter tidligere vedlikeholdsbehandling og behandlingslinje. Det tilsvarende signifikansnivået for effektgrensen til O'Brien-Flemings multippel testprosedyre er 0,0408.

^c 16 pasienter (6 %) randomisert til docetaxel gikk over til nivolumab på ulike tidspunkt under behandling.

^d 17 pasienter (6 %) randomisert til docetaxel gikk over til nivolumab på ulike tidspunkt under behandling.

^{“+”} Betegner en korrigert observasjon.

Kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor ble målt hos 79 % av pasientene i nivolumab-gruppen og hos 77 % av pasientene i docetaxel-gruppen. PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor var jevnt fordelt mellom de to behandlingsgruppene (nivolumab vs. docetaxel) ved hvert av de forhåndsdefinerte PD-L1-ekspresjonsnivåene i tumor på ≥ 1 % (53 % vs. 55 %), ≥ 5 % (41 % vs. 38 %) eller ≥ 10 % (37 % vs. 35 %).

Pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ved alle forhåndsdefinerte ekspresjonsnivåer i nivolumab-gruppen viste større sannsynlighet for bedre overlevelse sammenlignet med docetaxel, mens overlevelsen var tilsvarende docetaxel hos pasienter med liten eller ingen PD-L1-ekspresjon i tumor. Med hensyn til ORR ble økende PD-L1-ekspresjon forbundet med høyere ORR. Sammenlignet med den totale populasjonen var median varighet av respons økt for nivolumab vs. docetaxel for pasienter uten PD-L1-ekspresjon (18,3 måneder vs. 5,6 måneder) og for pasienter med PD-L1-ekspresjon (16,0 måneder vs. 5,6 måneder).

Tabell 14 oppsummerer resultater for ORR og OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor.

Tabell 14: ORR og OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor (CA209057)

PD-L1-ekspresjon	nivolumab	docetaxel	
ORR etter PD-L1-ekspresjon i tumor Oppfølging: minimum 13,2 måneder			
			Odds ratio (95 % KI)
< 1 %	10/108 (9,3 %) 95 % KI: 4,5, 16,4	15/101 (14,9 %) 95 % KI: 8,6, 23,3	0,59 (0,22, 1,48)
≥ 1 %	38/123 (30,9 %) 95 % KI: 22,9, 39,9	15/123 (12,2 %) 95 % KI: 7,0, 19,3	3,22 (1,60, 6,71)
≥ 1 % til < 10 % ^a	6/37 (16,2 %) 95 % KI: 6,2, 32,0	5/44 (11,4 %) 95 % KI: 3,8, 24,6	1,51 (0,35, 6,85)
≥ 10 % til < 50 % ^a	5/20 (25,0 %) 95 % KI: 8,7, 49,1	7/33 (21,2 %) 95 % KI: 9,0, 38,9	1,24 (0,26, 5,48)
≥ 50 % ^a	27/66 (40,9 %) 95 % KI: 29,0, 53,7	3/46 (6,5 %) 95 % KI: 1,4, 17,9	9,92 (2,68, 54,09)

PD-L1-ekspresjon	nivolumab	docetaxel	
OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor			
Oppfølging: minimum 13,2 måneder			
Antall hendelser (antall pasienter)			Ustratifisert hasard ratio (95 % KI)
< 1 %	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
≥ 1 %	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
≥ 1 % til < 10 % ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
≥ 10 % til < 50 % ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥ 50 % ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
Oppdatert analyse			
Oppfølging: minimum 24,2 måneder			
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67, 1,22)
≥ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47, 0,83)
Oppdatert analyse			
Oppfølging: minimum 62,7 måneder			
< 1 %	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66, 1,16)
≥ 1 %	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42, 0,73)

^a Post-hoc analyser: resultatene bør tolkes med forsiktighet siden utvalget i undergruppene er lite, og ved analysetidspunktet var PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analysen ikke analytisk validert for ekspresjonsnivåene på 10 % og 50 %.

En høyere andel av pasientene i nivolumab-armen (59/292, 20,2 %) døde i løpet av de første 3 månedene sammenlignet med docetaxel-armen (44/290, 15,2 %). Resultater fra en post-hoc eksplorativ multivariatanalyse indikerte at nivolumab-behandlede pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom, kombinert med lavere (f.eks. < 50 %) eller ingen PD-L1-ekspresjon i tumor, kan ha høyere risiko for å dø i løpet av de 3 første månedene.

I undergruppeanalyser ble det ikke vist økt overlevelse sammenlignet med docetaxel for pasienter som aldri hadde røkt eller som hadde tumorer med EGFR-aktiverende mutasjoner. På grunn av det begrensede antallet pasienter kan det imidlertid ikke trekkes noen bestemte konklusjoner fra disse dataene.

Nyrecellekarsinom (RCC)

Subkutan formulering

Randomisert, åpen fase 3-studie vs. intravenøs nivolumab (CA20967T)

Sikkerhet og effekt av subkutan formulering av nivolumab ble evaluert i en multisenter, randomisert, åpen studie hos pasienter med avansert eller metastatisk klarcellet RCC (CA20967T). Pasienter som var 18 år eller eldre med histologisk bekreftet avansert eller metastatisk RCC med en klarcellekomponent, inkludert de med sarkomatoide egenskaper, og som ikke fikk mer enn 2 tidligere systemiske behandlingsregimer, ble randomisert til å få nivolumab 1 200 mg subkutan hver 4. uke eller nivolumab 3 mg/kg intravenøst hver 2. uke. Pasienter med ubehandlede, symptomatiske CNS-metastaser; leptomeningeale metastaser; samtidige maligniteter som krever behandling, eller sykdomshistorie med tidligere malignitet innen de siste 2 årene; aktiv, kjent eller mistenkt autoimmun sykdom; eller som fikk tidligere behandling med en sjekkpunkthemmer, ble ekskludert fra studien. Pasienter med asymptomatiske, stabile CNS-metastaser som ikke krevde umiddelbar behandling, var kvalifisert dersom det ikke var tegn på progresjon innen 28 dager før den første dosen av studielegemidlet.

Stratifiseringsfaktorer for randomisering var vekt (< 80 kg vs. ≥ 80 kg) og International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-risikoklassifisering (lav vs. intermediær vs. høy risiko).

Hovedmålet med studien var å demonstrere at serum- C_{avgd28} og $-C_{minss}$ av nivolumab ved subkutan administrering ikke var underlegent nivolumab ved intravenøs administrering (se pkt. 5.2). Det viktigste sekundære målet med studien var å demonstrere at ORR ved subkutan administrering av nivolumab ikke var underlegent intravenøs administrering av nivolumab, vurdert ved Blinded Independent Central Review (BICR). Ytterligere sekundære mål inkluderte å vurdere varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS).

Totalt 495 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab subkutan (n = 248) eller nivolumab intravenøst (n = 247). Median alder var 65 år (variasjon 20 til 93) med 51 % ≥ 65 år og 14 % ≥ 75 år, 85 % var hvite, 0,8 % av asiatisk opprinnelse og 0,4 % var av afrikansk opprinnelse, og 68 % var menn. Femtisyv prosent (57 %) av pasientene veide < 80 kg og 43 % veide ≥ 80 kg. Karnofsky-funksjonsstatus ved baseline var 70 (7 %), 80 (20 %), 90 (34 %) eller 100 (39 %). Pasientfordelingen etter IMDC risikokategorier var 21 % lav risiko, 62 % intermediær risiko og 17 % høy risiko.

Studien viste at nivolumab 1 200 mg administrert subkutan ikke var underlegent til nivolumab 3 mg/kg administrert intravenøst (se pkt. 5.2). Ved primæranalyse (minimum 8 måneders oppfølging) var ORR 24,2 % (95 % KI: 19,0, 30,0) for subkutan nivolumab og 18,2 % (95 % KI: 13,6, 23,6) for intravenøs nivolumab. Estimaten for objektiv responsrisiko var 1,33 (95 % KI: 0,94, 1,88). For å erklære ikke-underlegenhet måtte den nedre grensen for det tosidige 95 % KI for det objektive responsrisikoforholdet være ≥ 0,60. Oppdaterte effektresultater med en minimumsoppfølging på 14,9 måneder (data cut-off 21-feb-2024) er vist i tabell 15.

Tabell 15: Effektresultater (CA20967T)

	Nivolumab subkutan	Nivolumab intravenøst
ORR ^a per BICR % (n/N)	26,6 % (66/248)	20,6 % (51/247)
95 % KI ^b	(21,2, 32,6)	(15,8, 26,2)
Estimat av objektiv responsrisikoforhold (95 % KI) ^{c, d}	1,28 (0,93, 1,77)	
DOR ^a per BICR Median (måneder) (95 % KI) ^e	13,57 (8,57, NE)	NR (15,7, NE)

NR = ikke nådd, NE = ikke estimerbart.

^a Deskriptiv analyse.

^b Konfidensintervall basert på Clopper og Pearson-metoden.

^c Stratifisert etter vekt (< 80 kg vs ≥ 80 kg) og IMDC-risikogruppe (lav vs. intermediær vs. høy).

^d Stratajustert risikoforhold (subkutan nivolumab over intravenøs nivolumab) ved bruk av Mantel-Haenszel-metoden.

^e Median beregnet ved bruk av Kaplan-Meier-metode.

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie med nivolumab som monoterapi vs. everolimus (CA209025)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av avansert klarcellet nyrecellekarsinom (RCC) ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209025). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde fått sykdomsprogresjon i løpet av eller etter 1 eller 2 tidligere antiangiogene behandlingsregimer, og ikke mer enn totalt 3 tidligere systemiske behandlingsregimer. Pasientene måtte ha en Karnofsky Performance Score (KPS) på ≥ 70 %. Denne studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-status i tumor. Pasienter med tidligere eller samtidige hjernemetastaser, tidligere behandling med mTor-hemmer (hemmer av "mammalian target of rapamycin"), aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien.

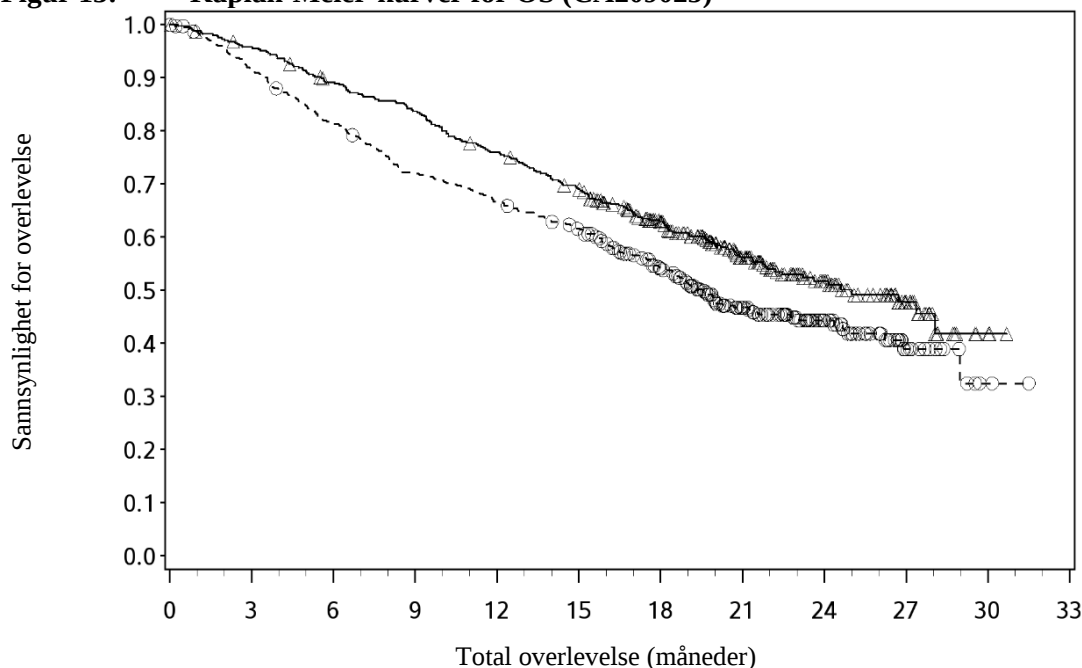
Totalt 821 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 410) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke eller everolimus (n = 411) 10 mg daglig administrert oralt. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. De første tumorevalueringene ble utført 8 uker etter randomisering og fortsatte deretter hver 8. uke det første året, og så hver 12. uke inntil enten progresjon eller seponering av behandlingen, avhengig av hva som fant sted sist av disse. Tumorevalueringer fortsatte etter seponering av behandlingen hos pasienter som seponerte behandlingen av andre årsaker enn progresjon. Behandling utover innledende utprøverevaluert progresjon i henhold til RECIST versjon 1.1 var tillatt dersom pasienten hadde en klinisk nytteeffekt og tolererte studielegemidlet, som fastslått av utprøver. Det primære effektendepunktet var OS. Sekundære effektevalueringer inkluderte utprøverevaluert ORR og PFS.

Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 62 år (variasjon: 18-88) med 40 % ≥ 65 år og 9 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var menn (75 %) og hvite (88 %), alle MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)-risikogrupper var representert, og 34 % og 66 % av pasientene hadde en KPS på henholdsvis 70 til 80 % og 90 til 100 %. De fleste pasientene (72 %) var tidligere behandlet med 1 antiangiogen regime. Median tid fra innledende diagnose til randomisering var 2,6 år i både nivolumab- og everolimus-gruppen. Median behandlingsvarighet var 5,5 måneder (variasjon: 0-29,6+ måneder) hos pasienter behandlet med nivolumab og 3,7 måneder (variasjon: 6 dager-25,7+ måneder) hos pasienter behandlet med everolimus.

Behandling med nivolumab fortsatte utover progresjon hos 44 % av pasientene.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 13.

Figur 13: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209025)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0

Everolimus

411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

---△--- Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 183/410), median og 95 % KI: 25,00 (21,75, N.A.)

---○--- Everolimus 10 mg (hendelser: 215/411), median og 95 % KI: 19,55 (17,64, 23,06)

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med everolimus i den forhåndsdefinerte interimanalysen når 398 hendelser ble observert (70 % av det planlagte antallet hendelser for sluttanalyse) (tabell 16 og figur 13). Nytteeffekten på OS ble observert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor.

Effektresultater er vist i tabell 16.

Tabell 16: Effektresultater (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Total overlevelse		
Hendelser	183 (45 %)	215 (52 %)
Hasard ratio	0,73	
98,52 % KI	(0,57, 0,93)	
p-verdi	0,0018	
Median (95 % KI)	25,0 (21,7, NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
Ved 12 måneder	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0)
Objektiv respons		
(95 % KI)	103 (25,1 %) (21,0, 29,6)	22 (5,4 %) (3,4, 8,0)
Odds ratio (95 % KI)	5,98 (3,68, 9,72)	
p-verdi	< 0,0001	
Fullstendig respons (CR)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)
Delvis respons (PR)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Stabil sykdom (SD)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)
Hasard ratio	0,88	
95 % KI	(0,75, 1,03)	
p-verdi	0,1135	
Median (95 % KI)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)

^{“+”} betegner en korrigert observasjon.

NE = ikke estimerbart

Median tid til første objektive respons var 3,5 måneder (variasjon: 1,4-24,8 måneder) etter oppstart av behandlingen med nivolumab. Førtini (47,6 %) respondere hadde pågående respons med en varighet på 0,0-27,6⁺ måneder.

Total overlevelse kunne bli fulgt av en bedring over tid av sykdomsrelaterte symptomer og QoL som ikke er sykdomsspesifikk, som vurderes ved hjelp av valide og pålitelige skalaer i "Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms" (FKSI-DRS) og EuroQoL EQ-5D. Tilsynelatende relevant symptombedring (MID = 2 poengs endring i FKSI-DRS

score, $p < 0,001$) og tid til bedring (HR = 1,66 (1,33, 2,08), $p < 0,001$) var signifikant bedre for pasienter i nivolumab-armen. Selv om begge armene i studien fikk aktiv behandling, bør dataene for livskvalitet (QoL) tolkes i en kontekst av åpen studiedesign, og derfor håndteres med forsiktighet.

Intravenøs formulering

Fase 3b/4 sikkerhetsstudie (CA209374)

Ytterligere sikkerhetsdata og deskriptive effektdata er tilgjengelige fra studien CA209374, en åpen fase 3b/4 sikkerhetsstudie med nivolumab som monoterapi (behandlet med 240 mg hver 2. uke) til behandling av pasienter med avansert eller metastatisk RCC (n = 142), inkludert 44 pasienter med ikke-klarcellet histologi.

Hos pasienter med ikke-klarcellet histologi var ORR og median varighet av respons henholdsvis 13,6 % og 10,2 måneder ved oppfølging på minimum omtrent 16,7 måneder. Klinisk aktivitet ble observert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsstatus i tumor.

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. sunitinib (CA209214)

Sikkerhet og effekt av 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab til behandling av avansert/metastatisk RCC ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209214). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med tidligere ubehandlet, avansert eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom. Den primære effektpopulasjonen inkluderte pasienter med intermediær/høy risiko med minst 1 eller flere av 6 prognostiske risikofaktorer i henhold til International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-kriteriene (mindre enn ett år fra innledende diagnosetidspunkt for nyrecellekarsinom, Karnofsky funksjonsstatus < 80 %, hemoglobin under nedre normalgrense, korrigert kalsium høyere enn 10 mg/dl, platenivå høyere enn øvre normalgrense og absolutt nøytrofiltall høyere enn øvre normalgrense). Denne studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-status i tumor. Pasienter med Karnofsky funksjonsstatus < 70 % og pasienter med tidligere eller nåværende hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom eller sykdomstilstander som krevde systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien. Pasientene ble stratifisert etter IMDC prognostisk score og region.

Totalt 1096 pasienter ble randomisert i studien, hvorav 847 pasienter hadde RCC med intermediær/høy risiko, og fikk enten 3 mg/kg nivolumab (n = 425) administrert intravenøst over 60 minutter i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke til 4 doser var gitt, etterfulgt av 3 mg/kg nivolumab som monoterapi hver 2. uke, eller sunitinib (n = 422) 50 mg daglig, administrert oralt i 4 uker fulgt av 2 uker uten, i hver syklus. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytte ble observert eller til behandlingen ikke lenger ble tolerert. De første tumorvurderingene ble utført 12 uker etter randomisering og fortsatte hver 6. uke deretter det første året, og deretter hver 12. uke inntil progresjon eller seponering av behandlingen, avhengig av hva som fant sted sist av disse. Behandling utover første utprøvervurderte RECIST, versjon 1.1-definert progresjon, var tillatt dersom pasienten hadde klinisk nytte og tolererte studielegemidlet etter utprøvers vurdering. De primære effektendepunktene var OS, ORR og PFS som vurdert ved BICR hos pasienter med intermediær/høy risiko.

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 61 år (variasjon: 21-85), hvorav 38 % ≥ 65 år og 8 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var menn (73 %) og hvite (87 %), og henholdsvis 31 % og 69 % av pasientene hadde baseline KPS på 70 til 80 % og 90 til 100 %. Median varighet av tid fra innledende diagnose til randomisering var 0,4 år i både gruppen som fikk 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab og sunitinib-gruppen. Median behandlingsvarighet var 7,9 måneder (variasjon: 1 dag-21,4+ måneder) hos pasienter behandlet med nivolumab og ipilimumab, og 7,8 måneder (variasjon: 1 dag-20,2+ måneder) hos pasienter behandlet med sunitinib. Behandling med nivolumab med ipilimumab fortsatte utover progresjon hos 29 % av pasientene.

Effektresultater for pasienter med intermediær/høy risiko er vist i tabell 17 (primæranalyse med oppfølging på minimum 17,5 måneder og med oppfølging på minimum 60 måneder) og i figur 14 (oppfølging på minimum 60 måneder).

OS-resultater ved en ytterligere deskriptiv analyse utført med oppfølging på minimum 60 måneder viser resultater forenlige med den opprinnelige primæranalysen.

Tabell 17: Effektresultater hos pasienter med intermediær/høy risiko (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primæranalyse		
Oppfølging: minimum 17,5 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	140 (33 %)	188 (45 %)
Hasard ratio ^a	0,63	
99,8 % KI	(0,44, 0,89)	
p-verdi ^{b, c}	< 0,0001	
Median (95 % KI)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
Ved 12 måneder	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Hasard ratio ^a	0,82	
99,1 % KI	(0,64, 1,05)	
p-verdi ^{b, h}	0,0331	
Median (95 % KI)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Bekreftet objektiv respons (BICR)		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95 % KI)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Forskjell i ORR (95 % KI) ^d	16,0 (9,8, 22,2)	
p-verdi ^{e, f}	< 0,0001	
Fullstendig respons (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Delvis respons (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabil sykdom (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Median varighet av respons^g		
Måneder (variasjon)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Oppdatert analyse*		
Oppfølging: minimum 60 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	242 (57 %)	282 (67 %)
Hasard ratio ^a	0,68	
95 % KI	(0,58, 0,81)	

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Median (95 % KI)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Rate (95 % KI)		
Ved 24 måneder	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
Ved 36 måneder	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
Ved 48 måneder	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
Ved 60 måneder	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Hasard ratio ^a		0,73
95 % KI		(0,61, 0,87)
Median (95 % KI)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
Bekreftet objektiv respons (BICR)	179 (42,1 %)	113 (26,8 %)
(95 % KI)	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
Forskjell i ORR (95 % KI) ^{d,e}		16,2 (10,0, 22,5)
Fullstendig respons (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Delvis respons (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabil sykdom (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Median varighet av respons^g		
Måneder (variasjon)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Basert på en stratifisert proporsjonal hasardmodell.

^b Basert på en stratifisert log-rank test.

^c p-verdien er sammenlignet med alfa 0,002 for å oppnå statistisk signifikans.

^d Strata-justert forskjell.

^e Basert på stratifisert DerSimonian-Laird-test.

^f p-verdien er sammenlignet med alfa 0,001 for å oppnå statistisk signifikans.

^g Beregnet med Kaplan-Meier-metoden.

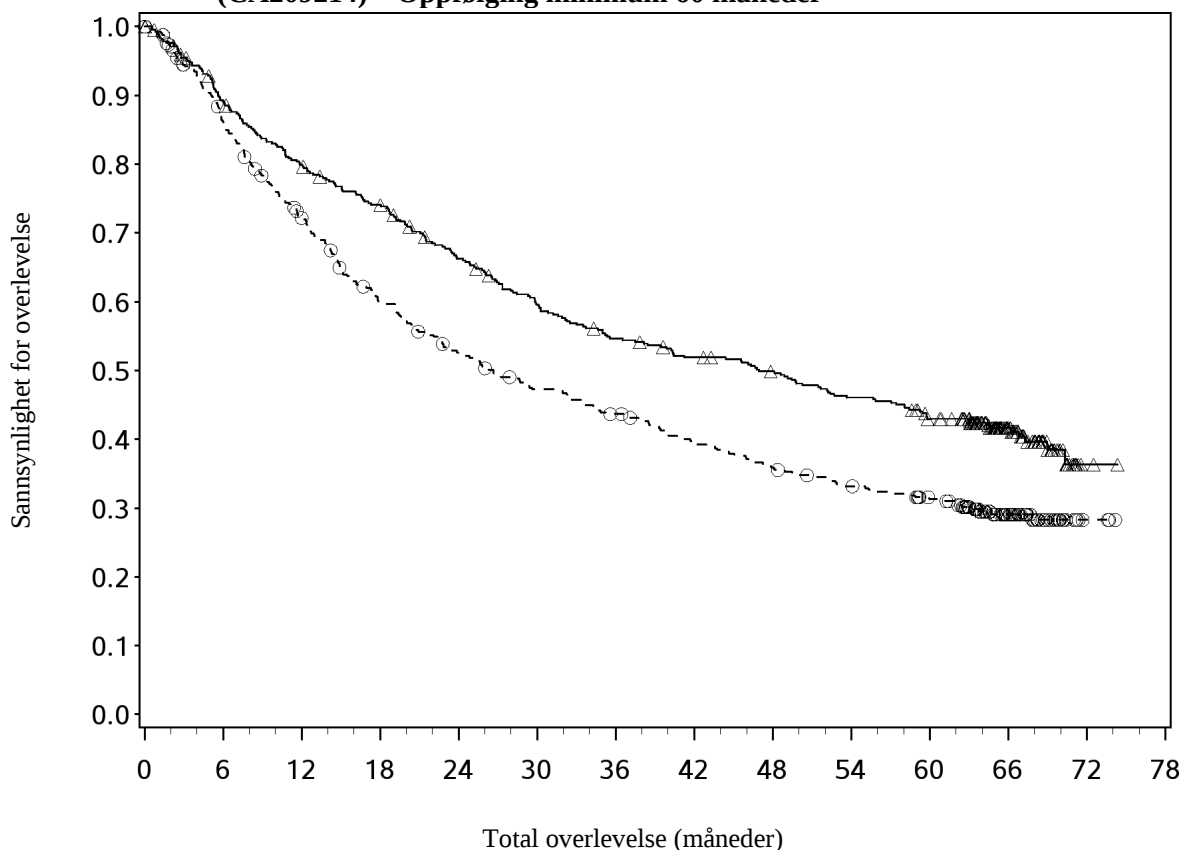
^h p-verdien er sammenlignet med alfa 0,009 for å oppnå statistisk signifikans.

“+” betegner en korrigert observasjon.

NE = ikke estimerbart

* Deskriptiv analyse basert på data cut-off: 26-feb-2021.

Figur 14: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med intermediær/høy risiko (CA209214) – Oppfølging minimum 60 måneder



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

---△--- Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 242/425), median og 95,0 % KI: 46,95 (35,35, 57,43)

---○--- Sunitinib (hendelser: 282/422), median og 95,0 % KI: 26,64 (22,08, 33,54)

En oppdatert deskriptiv OS-analyse ble utført da alle pasientene hadde hatt en oppfølging på minimum 24 måneder. Ved tidspunktet for denne analysen var hasard ratio 0,66 (99,8 % KI 0,48-0,91), med 166/425 hendelser i kombinasjonsarmen og 209/422 hendelser i sunitinib-armen. Hos pasientene med intermediær/høy risiko ble nytteeffekt på OS observert i armen med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. sunitinib, uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor. Median OS for PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor ≥ 1 % ble ikke nådd for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, og var 19,61 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,52; 95 % KI: 0,34, 0,78). For PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor < 1 % var median OS 34,7 måneder for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, og 32,2 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,70; 95 % KI: 0,54, 0,92).

CA209214 randomiserte også 249 pasienter med lav risiko i henhold til IMDC-kriteriene til nivolumab pluss ipilimumab (n = 125) eller til sunitinib (n = 124). Disse pasientene ble ikke evaluert som del av den primære effektpopulasjonen. Ved oppfølging på minimum 24 måneder hadde OS hos pasienter med lav risiko som fikk nivolumab pluss ipilimumab sammenlignet med sunitinib en hasard ratio på 1,13 (95 % KI: 0,64, 1,99; p = 0,6710). Med oppfølging på minimum 60 måneder var HR for OS 0,94 (95 % KI: 0,65, 1,37).

Det er ingen data vedrørende bruk av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos pasienter med kun ikke-klarcellet histologi ved førstelinje RCC.

Pasienter ≥ 75 år utgjorde 8 % av alle pasienter med intermediær/høy risiko i CA209214, og kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab viste numerisk mindre effekt på OS (HR 0,97, 95 % KI: 0,48, 1,95) i denne undergruppen sammenlignet med den samlede populasjonen, med oppfølging på minimum 17,5 måneder. På grunn av den lille størrelsen på undergruppen, kan ingen definitive konklusjoner trekkes fra disse dataene.

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib vs. sunitinib (CA2099ER)

Sikkerhet og effekt av 240 mg nivolumab i kombinasjon med 40 mg kabozantinib ved førstelinjebehandling av avansert/metastatisk RCC ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA2099ER). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med avansert eller metastatisk RCC med en klarcellekomponent, Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 70 % og målbar sykdom ifølge RECIST v1.1 uavhengig av PD-L1-status eller IMDC-risikogruppe. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller andre medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon, pasienter som tidligere var behandlet med et anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- eller anti-CTLA-4-antistoff, dårlig kontrollert hypertensjon tross antihypertensiv behandling, aktive hjernemetastaser og ukontrollert binyreinsuffisiens. Pasientene ble stratifisert etter IMDC-prognostisk skår, PD-L1-ekspresjon i tumor og region.

Totalt 651 pasienter ble randomisert til å få enten 240 mg nivolumab (n = 323) administrert intravenøst hver 2. uke i kombinasjon med 40 mg kabozantinib oralt én gang daglig eller 50 mg sunitinib daglig (n = 328), administrert oralt i 4 uker etterfulgt av 2 uker uten. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet med administrering av nivolumab i opptil 24 måneder. Behandling utover initial utprøverevaluert RECIST versjon 1.1-definert progresjon var tillatt i henhold til utprøvers vurdering, dersom pasienten hadde en klinisk nytte og tolererte studielegemidlet. Første tumorevaluering etter baseline ble foretatt ved 12 uker (± 7 dager) etter randomisering. Påfølgende tumorevalueringer skjedde hver 6. uke (± 7 dager) fram til uke 60, så hver 12. uke (± 14 dager) til radiologisk progresjon bekreftet ved BICR. Det primære effektendepunktet var PFS, som bestemt ved BICR. Ytterligere effektpunkter inkluderte OS og ORR som sekundære nøkkelpunkter.

Karakteristika ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Medianalderen var 61 år (variasjon: 28-90) med 38,4 % ≥ 65 år og 9,5 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var menn (73,9 %) og hvite (81,9 %). Åtte prosent av pasientene var asiater, 23,2 % og 76,5 % av pasientene hadde en KPS ved baseline på henholdsvis 70 til 80 % og 90 til 100 %. Pasientfordelingen etter IMDC risikokategorier var 22,6 % lav risiko, 57,6 % intermediær risiko og 19,7 % høy risiko. For tumor PD-L1-ekspresjon hadde 72,5 % av pasientene PD-L1-ekspresjon på < 1 % eller ubestemt, og 24,9 % av pasientene hadde PD-L1-ekspresjon på ≥ 1 %. 11,5 % av pasientene hadde tumorer med sarkomatoide egenskaper. Median behandlingsvarighet var 14,26 måneder (variasjon: 0,2-27,3 måneder) hos pasienter behandlet med nivolumab med kabozantinib og 9,23 måneder (variasjon: 0,8-27,6 måneder) hos pasienter behandlet med sunitinib.

Studien viste en statistisk signifikant fordel i PFS, OS og ORR hos pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med kabozantinib sammenlignet med sunitinib. Effekresultater fra primæranalysen (minimum oppfølging 10,6 måneder, median oppfølging 18,1 måneder) er vist i tabell 18.

Tabell 18: Effekresultater (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Hasard ratio ^a	0,51	
95 % KI	(0,41, 0,64)	
p-verdi ^{b, c}	$< 0,0001$	

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Median (95 % KI) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
Total overlevelse		
Hendelser	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Hasard ratio ^a	0,60	
98,89 % KI	(0,40, 0,89)	
p-verdi ^{b,c,e}	0,0010	
Median (95 % KI)	NE	NE (22,6, NE)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Bekreftet objektiv respons (BICR)		
	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 % KI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Forskjell i ORR (95 % KI) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
p-verdi ^h	< 0,0001	
Fullstendig respons (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Delvis respons (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabil sykdom (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Median varighet av respons^d		
Måneder (variasjon)	20,17 (17,31, NE)	11,47 (8,31, 18,43)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell. Hasard ratio er nivolumab og kabozantinib over sunitinib.

^b Log-rank test stratifisert ved IMDC-prognostisk risikoskår (0, 1-2, 3-6), PD-L1 tumorekspresjon (≥ 1 % versus < 1 % eller ubestemt) og region (USA/Canada/Vest-Europa/Nord-Europa, Resten av verden) som angitt i IRT.

^c 2-sidige p-verdier fra stratifisert regulær log-rank test.

^d Basert på Kaplan-Meier estimer.

^e Grense for statistisk signifikans p-verdi $< 0,0111$.

^f KI basert på Clopper and Pearson-metoden.

^g Stratajustert forskjell i objektiv responsrate (nivolumab + kabozantinib - sunitinib) basert på DerSimonian and Laird.

^h 2-sidig p-verdi fra CMH-test.

NE = ikke estimerbart

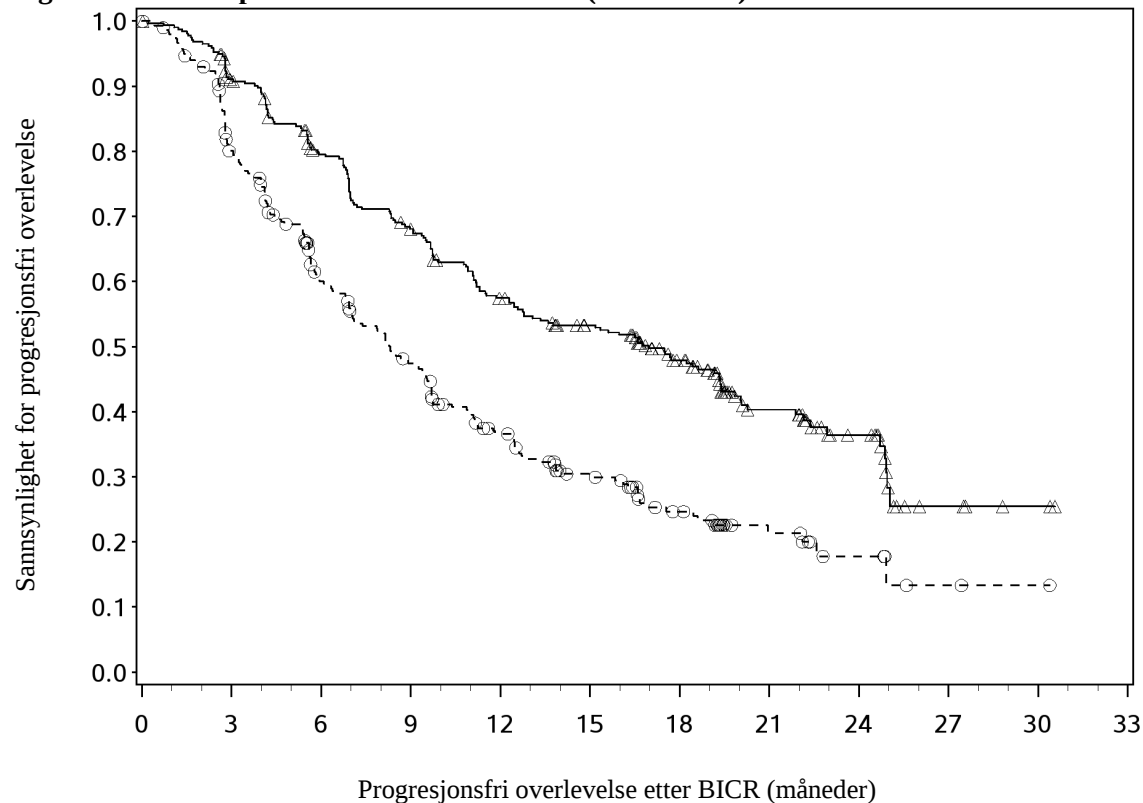
Primæranalysen for PFS inkluderte korrigering for ny behandling mot kreft (tabell 18). Resultater for PFS med eller uten korrigering for ny behandling mot kreft var konsistente.

Fordel for PFS ble observert i armen for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib vs. sunitinib uavhengig av IMDC risikokategori. Median PFS for gruppen med lav risiko ble ikke nådd for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, og var 12,81 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,60; 95 % KI: 0,37, 0,98). Median PFS for den intermediære risikogruppen var 17,71 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib og 8,38 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,54; 95 % KI: 0,41, 0,73). Median PFS for gruppen med høy risiko var 12,29 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib og 4,21 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,36; 95 % KI: 0,23, 0,58).

Fordel for PFS ble observert i armen for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib vs. sunitinib uavhengig av PD-L1-ekspresjon i tumor. Median PFS for PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % var 13,08 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, og 4,67 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,45; 95 % KI: 0,29, 0,68). For PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 % var median PFS 19,84 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib og 9,26 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,50; 95 % KI: 0,38, 0,65).

En oppdatert PFS og OS-analyse ble foretatt da alle pasientene hadde en minimum oppfølging på 16,0 måneder og en median oppfølging på 23,5 måneder (se figur 15 og 16). Hasard ratio for PFS var 0,52 (95 % KI: 0,43, 0,64). Hasard ratio for OS var 0,66 (95 % KI: 0,50, 0,87). Oppdaterte effektdata (PFS og OS) i undergruppene for IMDC risikokategorier og PD-L1-ekspresjonsnivåer bekreftet de opprinnelige resultatene. Med de oppdaterte resultatene er median PFS nådd for gruppen med lav risiko.

Figur 15: Kaplan-Meier-kurver for PFS (CA2099ER)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kabozantinib

323 280 236 201 166 145 102 56 26 5 2 0

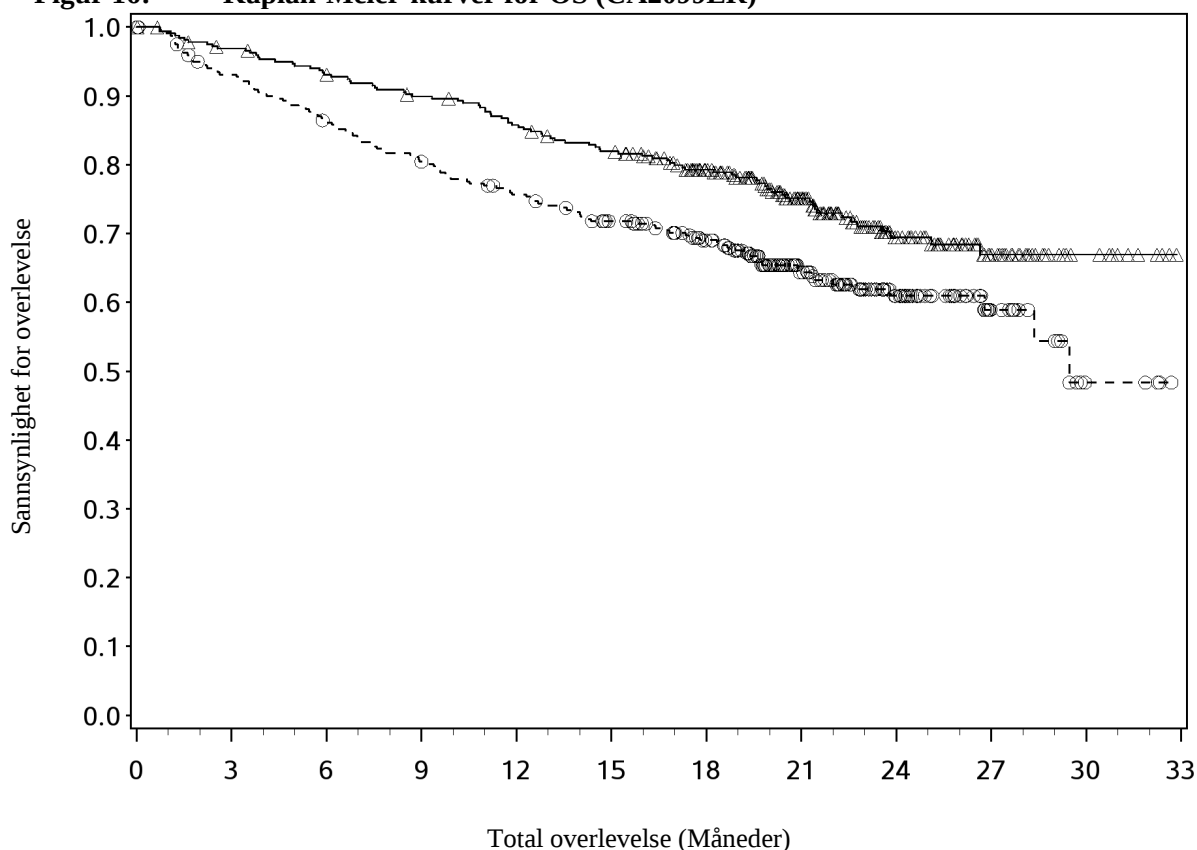
Sunitinib

328 230 160 122 87 61 37 17 7 2 1 0

----△---- Nivolumab + kabozantinib (hendelser: 175/323), median og 95,0 % KI: 16,95 (12,58, 19,38)

---○--- Sunitinib (hendelser: 206/328), median og 95,0 % KI: 8,31 (6,93, 9,69)

Figur 16: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA2099ER)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

---△--- Nivolumab + kabozantinib (hendelser: 86/323), median og 95 % KI: NE

---○--- Sunitinib (hendelser: 116/328), median og 95 % KI: 29.47 (28,35, NE)

Plateepitelkreft i hode og hals

Intravenøs formulering

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av metastatisk eller tilbakevendende SCCHN ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209141). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med histologisk bekreftet tilbakevendende eller metastatisk SCCHN (munnhule, farynks, larynks) i stadium III/IV, hvor det ikke var grunnlag for kurativt rettet lokalbehandling (kirurgi eller stråleterapi med eller uten kjemoterapi), og som hadde opplevd sykdomsprogresjon under eller innen 6 måneder etter et platinabasert behandlingsregime, og med ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Tidligere platinabasert behandling ble gitt i enten adjuvant, neo-adjuvant, primær, tilbakevendende eller metastatisk setting. Pasienter ble inkludert uten hensyn til PD-L1-status i tumor eller humant papillomavirus (HPV)-status. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krevde immunsuppresjon, tilbakevendende eller metastatisk karsinom i nasofarynks, plateepitelkarsinom av ukjent utgangspunkt, spyttkjertel eller ikke-plateepitelhistologi (f.eks. mukosalt melanom) eller aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser var kvalifiserte hvis de hadde returnert nevrologisk til baseline minst 2 uker før inklusjon, og enten ikke brukte kortikosteroider eller var på en stabil dose eller nedtrappingsdose på < 10 mg prednisonequivivalenter daglig.

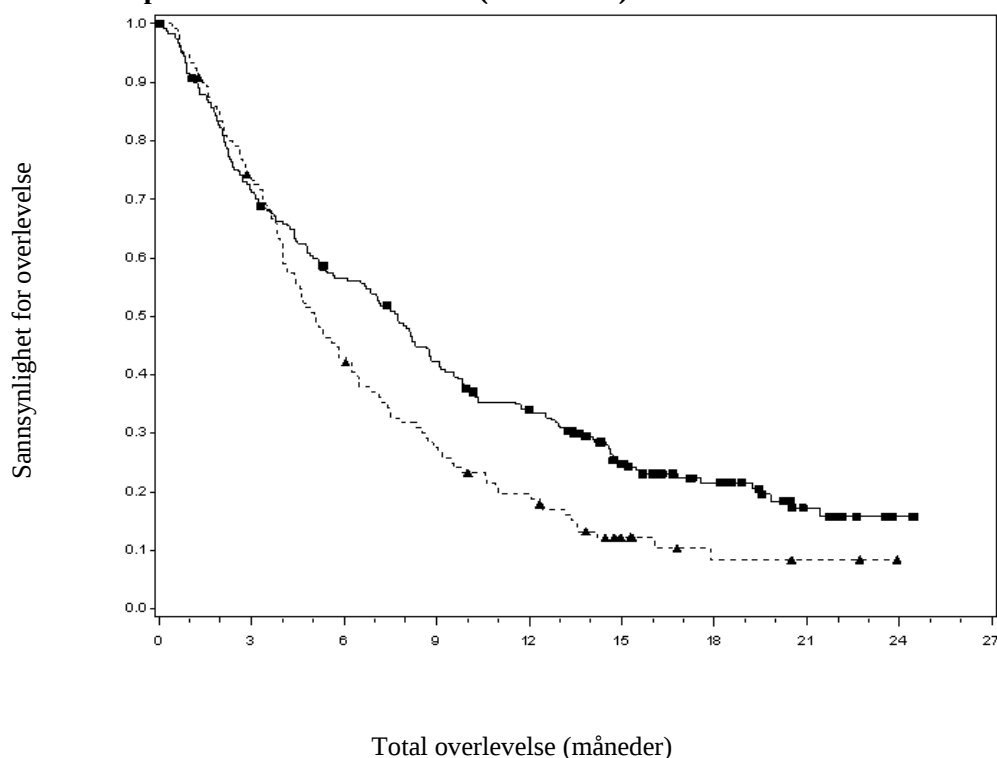
Totalt 361 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 240) gitt intravenøst over 60 minutter hver 2. uke, eller utprøvers valg av enten cetuximab (n = 15) 400 mg/m² bolus dose etterfulgt av 250 mg/m² ukentlig, eller metotreksat (n = 52) 40 til 60 mg/m² ukentlig, eller docetaxel (n = 54) 30 til 40 mg/m² ukentlig. Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere behandling med cetuximab. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytte ble observert eller inntil behandlingen ikke lenger ble tolerert. Tumorvurdering i henhold til RECIST versjon 1.1 ble utført 9 uker etter randomisering og fortsatte hver 6. uke deretter. Behandling utover initielt utprøverbvurdert RECIST versjon 1.1-definert progresjon var tillatt hos pasienter som fikk nivolumab hvis pasienten hadde klinisk nytte og tolererte studielegemidlet, som vurdert av utprøver. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverbvurdert PFS og ORR. Ytterligere prespesifiserte undergruppeanalyser ble utført for å evaluere effekten på PD-L1-ekspresjon i tumor ved forhåndsdefinerte nivåer på 1 %, 5 % og 10 %.

Prestudie tumorvevsprøver ble systematisk innsamlet før randomisering for å kunne utføre forhåndsplanlagte analyser av effekt i henhold til PD-L1-ekspresjon i tumor. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved hjelp av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 60 år (variasjon: 28-83) med 31 % $\geq$ 65 år og 5 % $\geq$ 75 år, 83 % var menn og 83 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus score var 0 (20 %) eller 1 (78 %) ved baseline. 77 % var tidligere/nåværende røykere, 90 % hadde sykdom i stadium IV, 66 % hadde to eller flere lesjoner, 45 %, 34 % og 20 % hadde fått henholdsvis 1, 2 eller 3 eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer, og 25 % hadde positiv HPV-16-status.

Med en minimums oppfølgingsperiode på 11,4 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med utprøvers valg. Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 17. Effekteresultater er vist i tabell 19.

Figur 17: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209141)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab	240	169	132	98	76	45	27	12	3
Utprøvers valg	121	88	51	32	22	9	4	3	0

—■— Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 184/240), median og 95 % KI: 7,72 (5,68, 8,77)
 ---▲--- Utprøvers valg (hendelser: 105/121), median og 95 % KI: 5,06 (4,04, 6,24)

Tabell 19: Effektnesultater (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	utprøvers valg (n = 121)
Total overlevelse		
Hendelser	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Hasard ratio ^a		0,71
(95 % KI)		(0,55, 0,90)
p-verdi ^b		0,0048
Median (95 % KI) (måneder)	7,72 (5,68, 8,77)	5,06 (4,04, 6,24)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	56,5 (49,9, 62,5)	43,0 (34,0, 51,7)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	34,0 (28,0, 40,1)	19,7 (13,0, 27,3)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder	21,5 (16,2, 27,4)	8,3 (3,6, 15,7)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Hasard ratio		0,87
95 % KI		(0,69, 1,11)
p-verdi		0,2597
Median (95 % KI) (måneder)	2,04 (1,91, 2,14)	2,33 (1,97, 3,12)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	21,0 (15,9, 26,6)	11,1 (5,9, 18,3)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	9,5 (6,0, 13,9)	2,5 (0,5, 7,8)

	nivolumab (n = 240)	utprøvers valg (n = 121)
Bekreftet objektiv respons^c	32 (13,3 %)	7 (5,8 %)
(95 % KI)	(9,3, 18,3)	(2,4, 11,6)
Odds ratio (95 % KI)	2,49 (1,07, 5,82)	
Fullstendig respons (CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Delvis respons (PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabil sykdom (SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Avledet fra en stratifisert proporsjonal hasardmodell.

^b P-verdi er avledet fra en log-rank test stratifisert etter tidligere cetuksimab. Det tilsvarende signifikansnivået for effektgrensen til O'Brien-Flemings multippel testprosedyre er 0,0227.

^c I nivolumab-gruppen hadde to pasienter med CR og syv pasienter med PR PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 %.

Kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor ble målt hos 67 % av pasientene i nivolumab-gruppen og hos 82 % av pasientene i gruppen med utprøvers valg. PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor var jevnt fordelt mellom de to behandlingsgruppene (nivolumab vs. utprøvers valg) ved hvert av de forhåndsdefinerte PD-L1-ekspresjonsnivåene i tumor på ≥ 1 % (55 % vs. 62 %), ≥ 5 % (34 % vs. 43 %) eller ≥ 10 % (27 % vs. 34 %).

Pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ved alle forhåndsdefinerte ekspresjonsnivåer i nivolumab-gruppen viste større sannsynlighet for bedre overlevelse sammenlignet med utprøvers valg. Størrelsen av nytteeffekten på OS var konsistent for PD-L1-ekspresjonsnivåer på ≥ 1 %, ≥ 5 % eller ≥ 10 % (se tabell 20).

Tabell 20: OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor (CA209141)

PD-L1-ekspresjon	nivolumab	utprøvers valg	
OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor			
	Antall hendelser (antall pasienter)		Ustratifisert hasard ratio (95 % KI)
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54, 1,29)
≥ 1 %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37, 0,77)
≥ 5 %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32, 0,80)
≥ 10 %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34, 0,95)

I en post-hoc eksplorativ analyse med en ikke-validert analysemetode, ble PD-L1-ekspresjon i både tumorceller og tumorassosierte immunceller (TAIC) analysert i sammenheng med størrelsen på behandlingseffekten av nivolumab sammenlignet med utprøvers valg. Denne analysen viste at ikke bare PD-L1-ekspresjon i tumorceller, men også PD-L1-ekspresjon i TAIC, så ut til å være assosiert med nytteeffekt fra nivolumab relativt til utprøvers valg (se tabell 21). Grunnet det lave antallet pasienter i undergruppene og analysens eksplorative karakter, kan det ikke trekkes noen definitive konklusjoner fra dataene.

Tabell 21: Effekt etter PD-L1-ekspressjon i tumorceller og TAIC (CA209141)

	Median OS ^a (måneder)		Median PFS ^a (måneder)		ORR (%)	
	HR ^b (95 % KI)		HR ^b (95 % KI)		(95 % KI) ^c	
	nivolumab	utprøvers valg	nivolumab	utprøvers valg	nivolumab	utprøvers valg
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC rikelig^d (61 nivolumab, 47 utprøvers valg)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28, 0,67)		0,48 (0,31, 0,75)		(10,6, 31,8)	(0, 7,5)
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC begrenset^d (27 nivolumab, 14 utprøvers valg)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44, 1,80)		0,93 (0,46, 1,88)		(2,4, 29,2)	(0,2, 33,9)
PD-L1 < 1 %, PD-L1+ TAIC rikelig^d (43 nivolumab, 25 utprøvers valg)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38, 1,18)		0,96 (0,55, 1,67)		(8,4, 33,4)	(2,5, 31,2)
PD-L1 < 1 %, PD-L1+ TAIC begrenset^d (27 nivolumab, 10 utprøvers valg)	3,71	4,85	1,84	2,12	3,7	10,0
	1,09 (0,50, 2,36)		1,91 (0,84, 4,36)		(< 0,1, 19,0)	(0,3, 44,5)

^a OS og PFS ble estimert ved bruk av Kaplan-Meier-metoden.

^b Hasard ratio i hver undergruppe avledet fra en Cox proporsjonal hasardmodell med behandling som eneste kovariat.

^c Konfidensintervall for ORR beregnet ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

^d PD-L1+ TAIC i tumorens mikromiljø ble kvalitativt vurdert, og karakterisert som «tallrikt», «intermediært» og «begrenset» basert på patologens vurdering. Gruppene «tallrikt» og «intermediært» ble slått sammen til å definere gruppen «rikelig».

Pasienter med utprøverbasert utgangspunkt for orofarynkskreft ble testet for HPV (bestemt ved p16 immunhistokjemi [IHC]). Nytteeffekten på OS ble sett uavhengig av HPV-status (HPV-positiv: HR = 0,63; 95 % KI: 0,38, 1,04, HPV-negativ: HR = 0,64; 95 % KI: 0,40, 1,03 og ikke kjent HPV: HR = 0,78; 95 % KI: 0,55, 1,10).

Pasientrapporterte utfall (PRO) ble vurdert ved bruk av EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 og 3-nivå EQ-5D. I løpet av 15 uker med oppfølging, utviste pasienter behandlet med nivolumab stabile PRO, mens de som fikk behandling med utprøvers valg utviste signifikant nedgang i funksjon (f.eks. fysisk rolle, sosial) og helsestatus, samt økning i symptomatologi (f.eks. fatigue, dyspné, tap av appetitt, smerter, sensoriske vansker, vansker med sosial kontakt). PRO-data bør tolkes med forsiktighet i konteksten av det åpne studiedesignet.

Urotelialt karsinom

Behandling av avansert urotelialt karsinom

Intravenøs formulering

Randomisert, åpen fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi (CA209901)

Sikkerheten og effekten av nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin etterfulgt av nivolumab som monoterapi ble evaluert i en randomisert, åpen studie CA209901 hos cisplatin-kvalifiserte pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom. Studien omfattet pasienter

(18 år eller eldre) med histologisk eller cytologisk påvist metastatisk eller kirurgisk inoperabelt overgangscellekarsinom (TCC) i urotelet som involverer nyrebekken, urinleder, blære eller urinrør, og som var kvalifisert for cisplatin og gemcitabin. Mindre histologiske varianter (< 50 % totalt) var akseptable (TCC må ha vært den dominerende histologien). Alle pasientene måtte ha målbar sykdom ved hjelp av computertomografi (CT) eller magnetisk resonanstomografi (MR) i henhold til RECIST 1.1-kriteriene. Ingen tidligere systemisk kreftbehandling for metastatisk eller kirurgisk inoperabelt urotelialt karsinom var tillatt. Tidligere neoadjuvant kjemoterapi eller tidligere adjuvant platinabasert kjemoterapi etter radikal cystektomi var tillatt så lenge tilbakefallet av sykdommen fant sted ≥ 12 måneder etter avsluttet behandling. Tidligere intravesikal terapi var tillatt dersom den var avsluttet minst 4 uker før studiestart. Kurativt rettet strålebehandling (med eller uten kjemoterapi) var tillatt dersom behandlingen var avsluttet ≥ 12 måneder før inklusjon. Palliativ strålebehandling var tillatt så lenge den var avsluttet minst 2 uker før behandlingen.

Totalt 608 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin (n = 304) eller cisplatin og gemcitabin (n = 304). Randomiseringen ble stratifisert etter tumorens PD-L1-status (≥ 1 % vs. < 1 % eller ubestemt) og levermetastaser (ja vs. nei). Median alder var 65 år (variasjon: 32 til 86 år) med 51 % av pasientene ≥ 65 år og 12 % av pasientene ≥ 75 år. 23 % var av asiatisk opprinnelse, 72 % var av europeisk opprinnelse, 0,3 % var av afrikansk opprinnelse, 77 % var menn og 23 % var kvinner. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (53 %) eller 1 (46 %). Pasienter i armen med nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin ble behandlet med nivolumab 360 mg hver tredje uke i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin i opptil 6 sykluser, hvorefter pasientene fikk nivolumab som monoterapi 480 mg hver 4. uke i totalt opptil 24 måneder. Pasientene fikk gemcitabin i en dose på 1000 mg/m² i.v. over 30 minutter på dag 1 og 8 i den 3 ukers behandlingssyklusen, og cisplatin i en dose på 70 mg/m² i.v. over 30 til 120 minutter på dag 1 i den 3 ukers behandlingssyklusen. Totalt 92 pasienter (49 i armen med nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin og 43 i armen med cisplatin og gemcitabin) byttet fra cisplatin til karboplatin etter minst én syklus med cisplatin.

Studien viste en statistisk signifikant fordel i OS og PFS for pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin sammenlignet med cisplatin og gemcitabin alene. Effekresultater er vist i tabell 22 og figur 18 og 19.

Tabell 22: Effekresultater (CA209901)

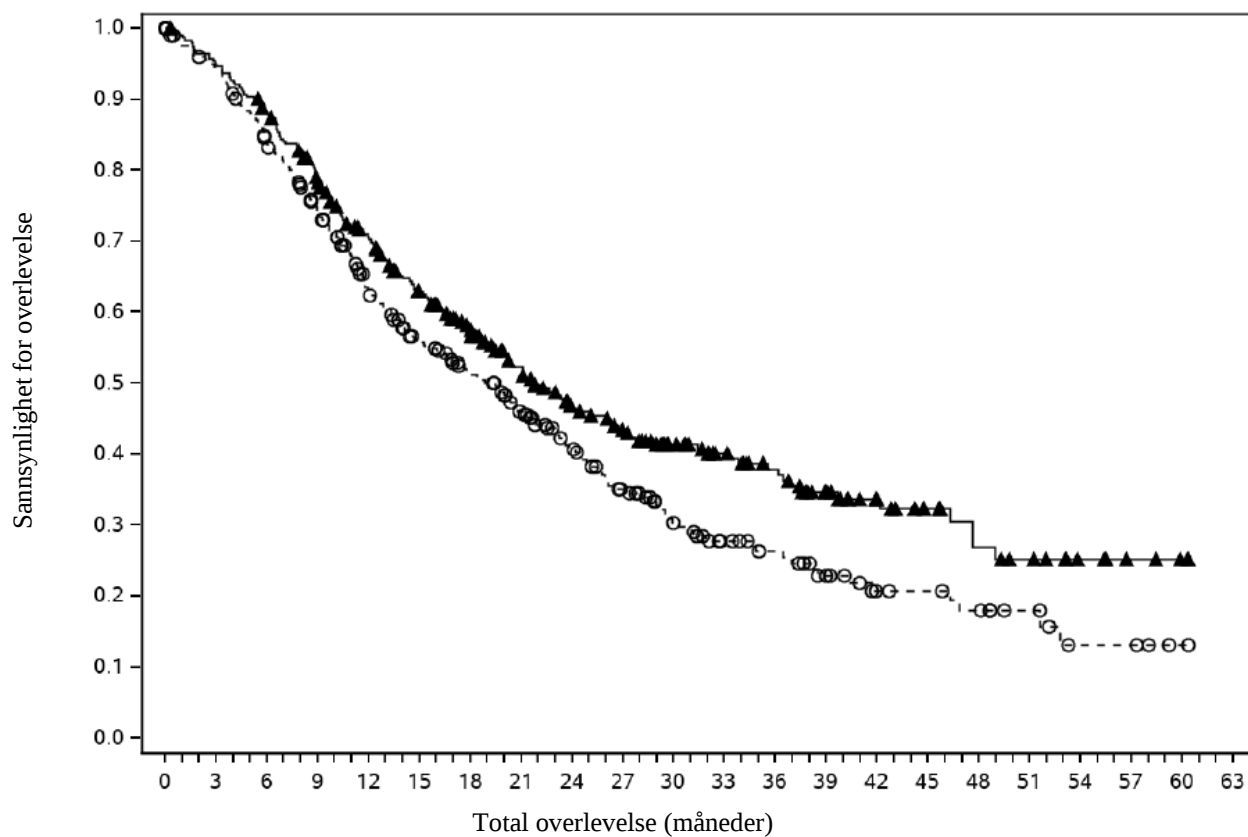
	nivolumab og kjemoterapi med cisplatin-gemcitabin (n = 304)	kjemoterapi med cisplatin-gemcitabin (n = 304)
Total overlevelse^a		
Hendelser	172 (56,6)	193 (63,5)
Median (måneder) (95 % KI)	21,7 (18,6, 26,4)	18,9 (14,7, 22,4)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,78 (0,63, 0,96)	
p-verdi ^c	0,0171	
Progresjonsfri overlevelse^a		
Hendelser	211 (69,4)	191 (62,8)
Median (måneder) (95 % KI)	7,92 (7,62, 9,49)	7,56 (6,05, 7,75)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,72 (0,59, 0,88)	
p-verdi ^c	0,0012	
Objektiv responsrate		
Respondere (95 % KI)	175 (57,6) (51,8, 63,2)	131 (43,1) (37,5, 48,9)

^a Basert på KaplanMeier-estimer

^b Stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell.

^c 2-sidig p-verdi fra stratifisert log-rank-test.

Figur 18: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209901)



Antall personer med risiko

Nivolumab + kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin

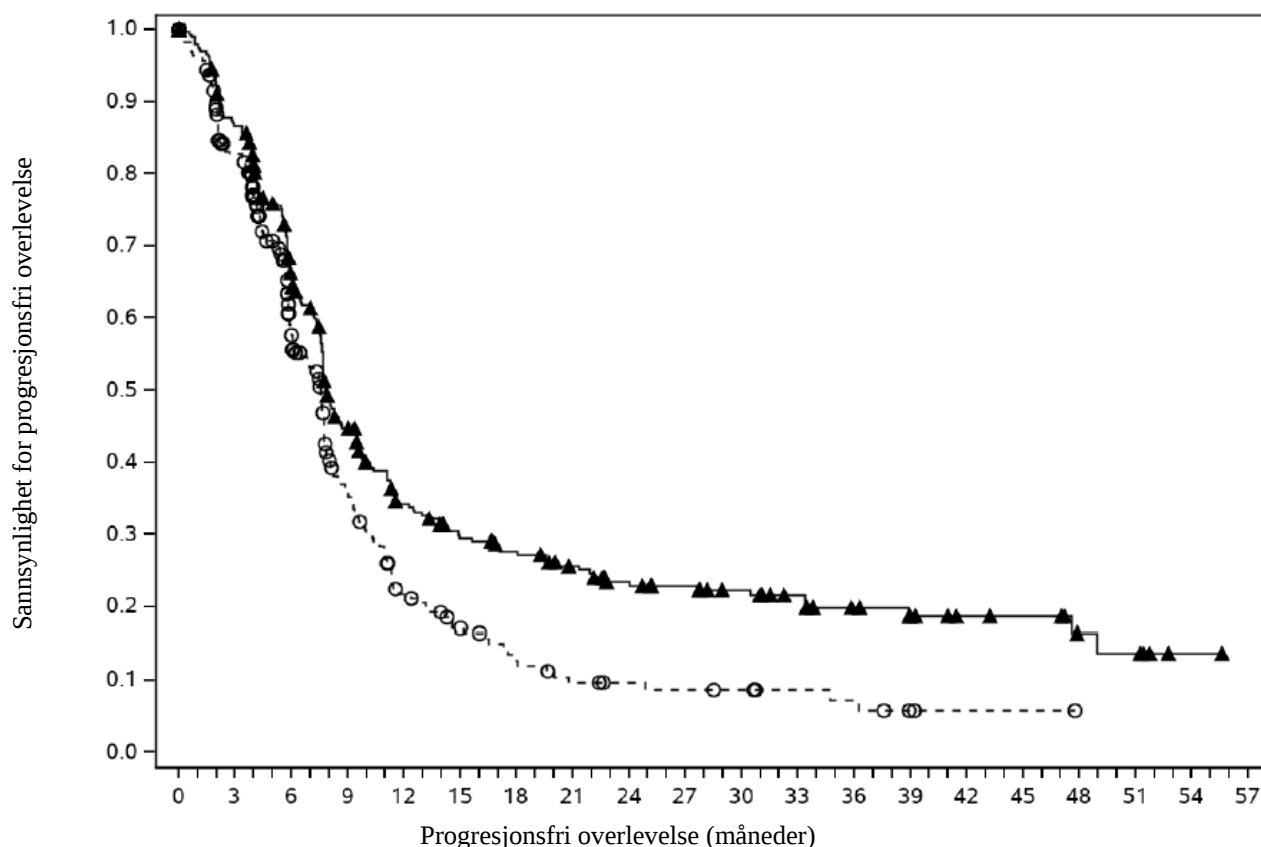
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

---▲--- Nivolumab + kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin (hendelser: 172/304), median og 95 % KI: 21,72 (18,63, 26,38)

---○--- Kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin (hendelser: 193/304), median og 95 % KI: 18,85 (14,72, 22,44)

Basert på cutoff for kliniske data: 09. mai 2023, oppfølging i minimum 7,4 måneder

Figur 19: Kaplan-Meier-kurver for PFS (CA209901)



Antall personer med risiko

Nivolumab + kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

---▲--- Nivolumab + kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin (hendelser: 211/304), median og 95 % KI: 7,92 (7,62, 9,49)

---○--- Kjemoterapi med gemcitabin-cisplatin (hendelser: 191/304), median og 95 % KI: 7,56 (6,05, 7,75)

Basert på cutoff for kliniske data: 09. mai 2023, oppfølging i minimum 7,4 måneder

Primæranalysen for PFS inkluderte korrigering for ny behandling mot kreft før sykdomsprogresjon (tabell 22). Resultatene for PFS med eller uten sensurering for ny behandling mot kreft før sykdomsprogresjon var konsistente.

Intravenøs formulering

Åpen fase 2-studie (CA209275)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom ble evaluert i en åpen, multisenter, enkeltarmet fase 2-studie (CA209275).

Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde opplevd sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi mot avansert eller metastatisk sykdom, eller som hadde opplevd sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter neoadjuvant eller adjuvant behandling med platinabasert kjemoterapi. Pasientene hadde ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1, og ble inkludert uten hensyn til PD-L1-status. Pasienter med aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon ble ekskludert

fra studien. Pasienter som tidligere hadde fått mer enn to linjer med kjemoterapi, med levermetastaser, ble ekskludert.

Totalt 270 pasienter som fikk nivolumab 3 mg/kg gitt intravenøst over 60 minutter hver 2. uke med en oppfølging på minimum 8,3 måneder ble evaluert for effekt. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytte ble observert eller inntil behandlingen ikke lenger ble tolerert. De første tumorvurderingene ble utført 8 uker etter oppstart av behandling og fortsatte hver 8. uke frem til uke 48, og deretter hver 12. uke inntil det som inntraff senest av sykdomsprogresjon eller behandlingsavslutning.

Tumorvurderinger fortsatte etter behandlingsavslutning hos pasienter som avsluttet behandlingen av andre grunner enn progresjon. Behandling utover innledende utprøvervurdert RECIST versjon 1.1-definert progresjon var tillatt hvis pasienten hadde klinisk nytte, ikke hadde hurtig sykdomsprogresjon og tolererte studielegemidlet, som vurdert av utprøver. Det primære effektendepunktet var ORR, som vurdert av BICR. Ytterligere effektmål inkluderte responsvarighet, PFS og OS.

Median alder var 66 år (varierte fra 38 til 90), hvorav 55 % var ≥ 65 år og 14 % ≥ 75 år. Flertallet av pasientene var hvite (86 %) og menn (78 %). ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (54 %) eller 1 (46 %).

Tabell 23: Effekresultater (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Bekreftet objektiv respons	54 (20,0 %)
(95 % KI)	(15,4, 25,3)
Fullstendig respons (CR)	8 (3,0 %)
Delvis respons (PR)	46 (17,0 %)
Stabil sykdom (SD)	60 (22,2 %)
Median varighet av respons^b	
Måneder (variasjon)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Median tid til respons	
Måneder (variasjon)	1,9 (1,6, 7,2)
Progresjonsfri overlevelse	
Hendelser (%)	216 (80)
Median (95 % KI) måneder	2,0 (1,9, 2,6)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	26,1 (20,9, 31,5)
Total overlevelse^c	
Hendelser (%)	154 (57)
Median (95 % KI) måneder	8,6 (6,05, 11,27)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	41,0 (34,8, 47,1)

	nivolumab (n = 270)	
	PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor	
	< 1 %	≥ 1 %
Bekreftet objektiv respons (95 % KI)	16 % (10,3, 22,7) n=146	25 % (17,7, 33,6) n=124
Median varighet av respons Måneder (variasjon)	10,4 (3,7, 12,0 ^a)	Ikke nådd (1,9 ^a , 12,0 ^a)
Progresjonsfri overlevelse		
Median (95 % KI) måneder	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
Total overlevelse		
Median (95 % KI) måneder	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, NE)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

“+” betegner en korrigeret observasjon.

^a Median oppfølging 11,5 måneder.

^b Usikre data på grunn av begrenset varighet av respons.

^c Inkluderte 4 legemiddelrelaterte dødsfall: 1 pneumonitt, 1 akutt respirasjonssvikt, 1 respirasjonssvikt og 1 kardiiovaskulær svikt.

NE: ikke estimerbart

Resultater fra post-hoc eksplorative analyser indikerer at hos pasienter med lav (f.eks. < 1 %) til ingen PD-L1-ekspresjon i tumor, kan andre pasientkarakteristika (f.eks. levermetastaser, viscerale metastaser, hemoglobin ved baseline < 10 g/dl og ECOG-funksjonsstatus = 1) bidra til det kliniske utfallet.

Intravenøs formulering

Åpen fase 1/2-studie (CA209032)

CA209032 var en åpen multikohort fase 1/2-studie som inkluderte en kohort med 78 pasienter (inkludert 18 deltagere som fikk planlagt cross-over-behandling med nivolumab 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg) med tilsvarende inklusjonskriterier som studie CA209275, som fikk nivolumab som monoterapi 3 mg/kg mot urotelialt karsinom. Ved oppfølging ved minimum 9 måneder var utprøvervurdert bekreftet ORR 24,4 % (95 % KI: 15,3, 35,4). Median varighet av respons ble ikke nådd (varierte fra 4,4 til 16,6^a måneder). Median OS var 9,7 måneder (95 % KI: 7,26, 16,16), og estimerte OS-rater var 69,2 % (KI: 57,7, 78,2) ved 6 måneder og 45,6 % (KI: 34,2, 56,3) ved 12 måneder.

Adjuvant behandling av urotelialt karsinom

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie av adjuvant nivolumab vs. placebo (CA209274)

Sikkerhet og effekt av nivolumab som monoterapi til adjuvant behandling av urotelialt karsinom ble evaluert i en multisenter, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209274). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som har gjennomgått radikal reseksjon av muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med opprinnelse i blæren eller øvre urinveier (nyrebekken eller urinleder) og med høy risiko for tilbakefall. Patologiske kriterier for MIUC-stadium som definerer høyrisikopasienter var ypT2-ypT4a eller ypN⁺ for voksne pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin, og pT3-pT4a eller pN⁺ for voksne pasienter som ikke fikk neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin og som ikke var kvalifisert for eller som fikk avslått adjuvant kjemoterapi med cisplatin. Studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-status, som hadde en ECOG-funksjonsscore på 0 eller 1 (en ECOG PS på 2 var tillatt for pasienter som ikke var kvalifisert for neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin). PD-L1-ekspresjon i tumorceller ble bestemt ved bruk av

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse. Studien ekskluderte pasienter med aktiv, kjent eller mistenkt autoimmun sykdom, pasienter som hadde blitt behandlet med kjemoterapi, strålebehandling, biologiske legemidler mot kreft, intravesikal terapi eller legemiddelbehandling i klinisk studie innen 28 dager etter første administrering av studiebehandlingen.

Totalt 709 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 240 mg (n = 353) hver 2. uke eller placebo (n = 356) hver 2. uke inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet under behandlingen, i høyst 1 år. Av disse hadde 282 pasienter PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$, 140 i nivolumab-armen og 142 i placebo-armen. Randomisering ble stratifisert etter patologisk nodalstatus (N+ vs. N0/x med < 10 knuter fjernet vs. N0 med ≥ 10 knuter fjernet), PD-L1-ekspresjon i tumorceller ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ /ubestemt), og bruk av neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin. Vurdering av tumorbilder skulle utføres hver 12. uke fra datoen for første dose til uke 96, så hver 16. uke fra uke 96 til uke 160, deretter hver 24. uke inntil tilbakefall utenfor urotelialkanalen eller inntil behandling ble avbrutt (det som inntreffer senest) etter høyst 5 år. De primære effektendepunktene var sykdomsfri overlevelse (DFS) hos alle randomiserte pasienter og DFS hos randomiserte pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$. DFS ble definert som tidsrommet mellom dato for randomisering og dato for første dokumenterte tilbakefall vurdert av utprøveren (lokal urotelialkanal, lokal utenfor urotelialkanal eller distal), eller død (uavhengig av årsak), avhengig av hva som inntraff først. Sekundære effektendepunkter inkluderte total overlevelse (OS).

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert på tvers av behandlingsgruppene. Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$, var median alder 66 år (variasjon: 34-92 år), 76 % var menn og 76 % var hvite. Åttito prosent hadde muskelinvasiv blærekreft (MIBC), 18 % hadde urotelialt karsinom i øvre urinveier (UTUC) (nyrebekken og urinleder), 42 % av pasientene fikk tidligere cisplatin i neoadjuvant setting, 45 % av pasientene var N+ ved radikal reseksjon. Pasientene hadde ECOG-funksjonsstatus på 0 (61 %), 1 (37 %) eller 2 (2 %), og 7 % av pasientene hadde hemoglobin < 10 g/dl.

Ved den primære forhåndsspesifiserte interimanalysen hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$ (minimumsoppfølging i 6,3 måneder og median oppfølging i 22,1 måneder for nivolumab-armen), viste studien en statistisk signifikant forbedring i DFS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med placebo. Median DFS som bestemt av utprøver ble ikke nådd (95 % KI: 21,19, NR) for nivolumab vs. 8,41 måneder (95 % KI: 5,59, 21,19) for placebo, HR 0,55 (98,72 % KI: 0,35, 0,85), p-verdi = 0,0005. Primæranalysen for DFS inkluderte korrigering for ny kreftbehandling. Resultater for DFS med og uten korrigering for ny kreftbehandling var konsistente.

I en oppdatert deskriptiv DFS-analyse hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$ (minimumsoppfølging i 11,4 måneder og median oppfølging i 25,5 måneder for nivolumab-armen), ble DFS-forbedring bekreftet.

Effektresultater fra denne deskriptive oppdaterte analysen er vist i tabell 24 og figur 20.

Tabell 24: Effektresultater hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209274)

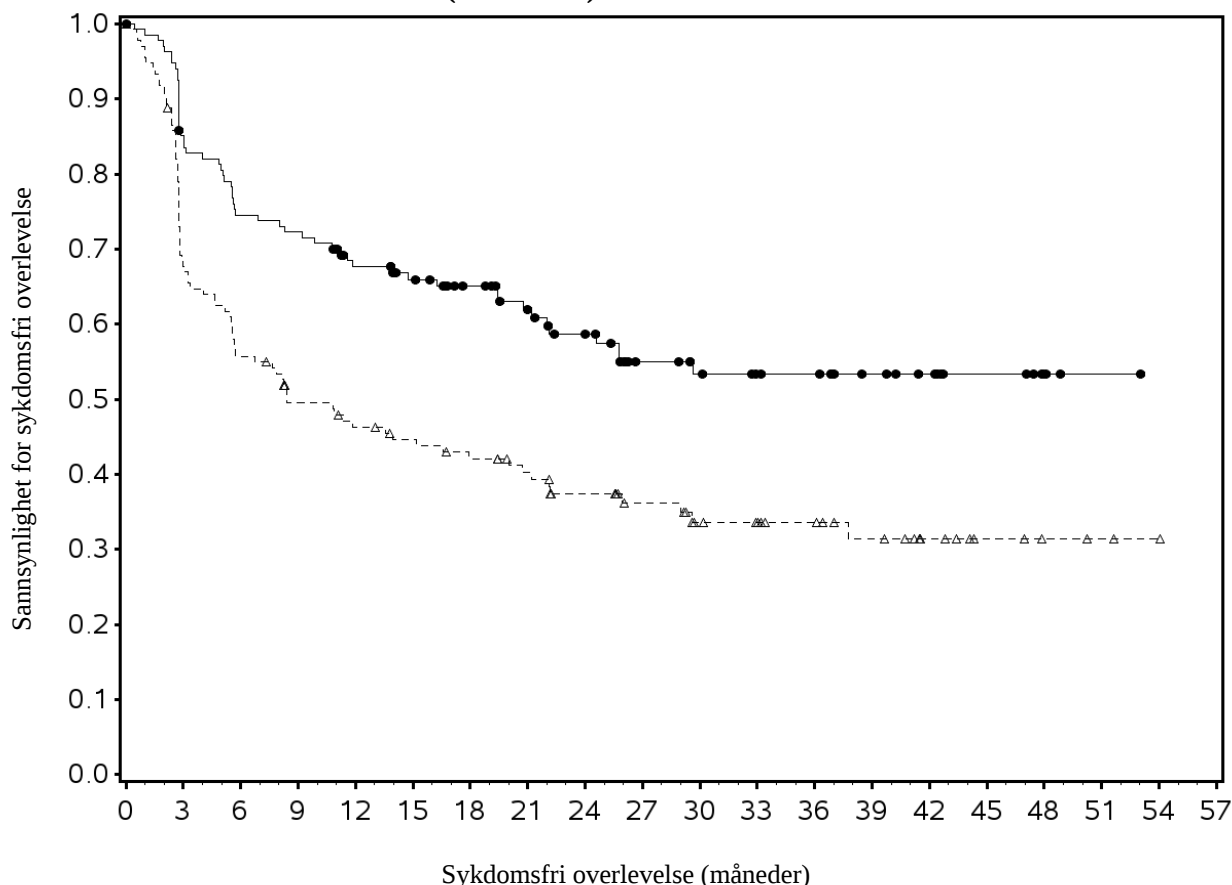
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Sykdomsfri overlevelse	Minimum oppfølging 11,4 måneder	
Hendelser (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Hasardratio (95 % KI) ^a	0,53 (0,38, 0,75)	
Median (95 % KI) (måneder) ^b	NR (22,11, NE)	8,41 (5,59, 20,04)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NR: ikke nådd, NE: ikke estimerbart.

^a Stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell. Hasard Ratio er nivolumab over placebo.

^b Basert på Kaplan-Meier estimer.

Figur 20: Kaplan-Meier-kurver for DFS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 % (CA209274)



Antall personer med risiko

Placebo

142 90 74 62 57 53 49 44 36 29 23 21 18 14 9 5 3 2 1 0

Nivolumab

140 113 99 96 85 75 67 58 50 38 33 30 29 22 19 8 3 1 0 0

---△--- Placebo (hendelser: 85/142), median og 95 % KI: 8,41 (5,59, 20,04)

—●— Nivolumab (hendelser: 56/140), median og 95 % KI: Ikke relevant. (22,11, N.A.)

Minimum oppfølging 11,4 måneder

Eksplorative forhåndsdefinerte, deskriptive undergruppeanalyser ble utført hos pasienter basert på tidligere neoadjuvant behandling med cisplatin.

I undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 % som tidligere hadde fått cisplatin i forbindelse med neoadjuvant behandling ($n = 118$), var HR for DFS 0,37 (95 % KI: 0,22, 0,64) med median DFS henholdsvis ikke nådd og 8,41 måneder i nivolumab- og placebo-armene. I undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 % som ikke tidligere fikk cisplatin i forbindelse med neoadjuvant behandling ($n = 164$), var HR for DFS 0,69 (95 % KI: 0,44, 1,08) med median DFS på henholdsvis 29,67 og 11,37 måneder for nivolumab- og placebo-armene.

dMMR eller MSI-H kolorektal kreft

Intravenøs formulering

Åpen studie av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab versus kjemoterapi hos dMMR- eller MSI-H CRC-pasienter som er behandlingsnaive i metastatisk setting

Sikkerhet og effekt av nivolumab 240 mg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg hver 3. uke, i maksimalt 4 doser, etterfulgt av nivolumab monoterapi 480 mg hver 4. uke i førstelinjebehandling av inoperabel eller metastatisk CRC med kjent MSI-H- eller dMMR-status i tumoren, ble evaluert i en

randomisert, flerarmet, åpen fase 3-studie (CA2098HW). Behandlingsarmene i studien inkluderte nivolumab som monoterapi, nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, eller kjemoterapi etter utprøverens valg. MSI-H- eller dMMR-tumorstatus ble bestemt i samsvar med lokal standardpraksis ved bruk av PCR-, NGS- eller IHC-analyser. Sentral vurdering av MSI-H-status ved hjelp av PCR (Idylla MSI)-test og dMMR-status ved hjelp av IHC (Omnis MMR)-test ble utført retrospektivt på tumorprøver fra pasienter som ble brukt til lokal bestemmelse av MSI-H/dMMR-status. Pasienter med bekreftet MSI-H/dMMR-status ved hjelp av en av de to sentrale testene utgjorde den primære effektpopulasjonen. Pasienter med hjernemetastaser som var symptomatiske, hadde aktiv autoimmun sykdom, brukte systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva eller som hadde blitt behandlet med sjekkpunkthemmere, ble ekskludert fra studien. Randomiseringen ble stratifisert etter tumorens lokalisering (høyre vs. venstre). Pasienter som ble randomisert til kjemoterapiarmen, kunne få kombinasjonen nivolumab pluss ipilimumab ved progresjon vurdert ved BICR.

Totalt 303 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom ble randomisert til studien, inkludert 202 pasienter til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, og 101 pasienter til kjemoterapi. Av disse hadde 255 sentralt bekreftet MSI-H/dMMR-status, 171 i nivolumab i kombinasjon med ipilimumab-armen og 84 i kjemoterapiarmen. Pasientene i nivolumab- pluss ipilimumab-armen fikk nivolumab 240 mg hver 3. uke i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg hver 3. uke i maksimalt 4 doser, etterfulgt av monoterapi med nivolumab 480 mg hver 4. uke. Pasientene i kjemoterapiarmen fikk: mFOLFOX6 (oksaliplatin, leukovorin og fluorouracil) med eller uten enten bevacizumab eller cetuximab: Oksaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m² og fluorouracil 400 mg/m² bolus etterfulgt av fluorouracil 2400 mg/m² i løpet av 46 timer hver 2. uke. Bevacizumab 5 mg/kg eller cetuximab 500 mg/m² administrert før mFOLFOX6 hver 2. uke; eller FOLFIRI (irinotekan, leukovorin og fluorouracil) med eller uten enten bevacizumab eller cetuximab: Irinotekan 180 mg/m², leukovorin 400 mg/m² og fluorouracil 400 mg/m² bolus og fluorouracil 2400 mg/m² i løpet av 46 timer hver 2. uke. Bevacizumab 5 mg/kg eller cetuximab 500 mg/m² administrert før FOLFIRI hver 2. uke. Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, eller med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab i opptil 24 måneder. Pasientene som seponerte kombinasjonsbehandlingen på grunn av bivirkninger relatert til ipilimumab fikk anledning til å fortsette med nivolumab som monoterapi. Tumorvurderinger i henhold til RECIST v1.1 ble utført hver 6. uke de første 24 ukene, deretter hver 8. uke frem til uke 96, deretter hver 16. uke frem til uke 146, og deretter hver 24. uke.

Baselinekarakteristikker for alle randomiserte pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk sykdom var: median alder 63 år (variasjon: 21 til 87 år), hvor 46 % ≥ 65 år og 18 % ≥ 75 år; 46 % var menn og 86 % var av hvit avstamning. Funksjonsstatus for ECOG ved baseline var 0 (54 %) og ≥ 1 (46 %); tumorlokalisasjon var høyresidig eller venstresidig for henholdsvis 68 % og 32 % av pasientene; og 39 pasienter hadde bekreftet Lynch syndrom blant de 223 pasientene med kjent status. Baselinekarakteristikkene til pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk sykdom og sentralt bekreftet MSI-H/dMMR var konsistente med alle randomiserte tidligere ubehandlede pasienter. Blant de 101 pasientene som ble randomisert til å få kjemoterapi, fikk 88 kjemoterapi i henhold til protokollen, inkludert oksaliplatinholdige regimer (58 %) og irinotekanholdige regimer (42 %). I tillegg fikk 66 pasienter et målrettet legemiddel, enten bevacizumab (64 %) eller cetuximab (11 %).

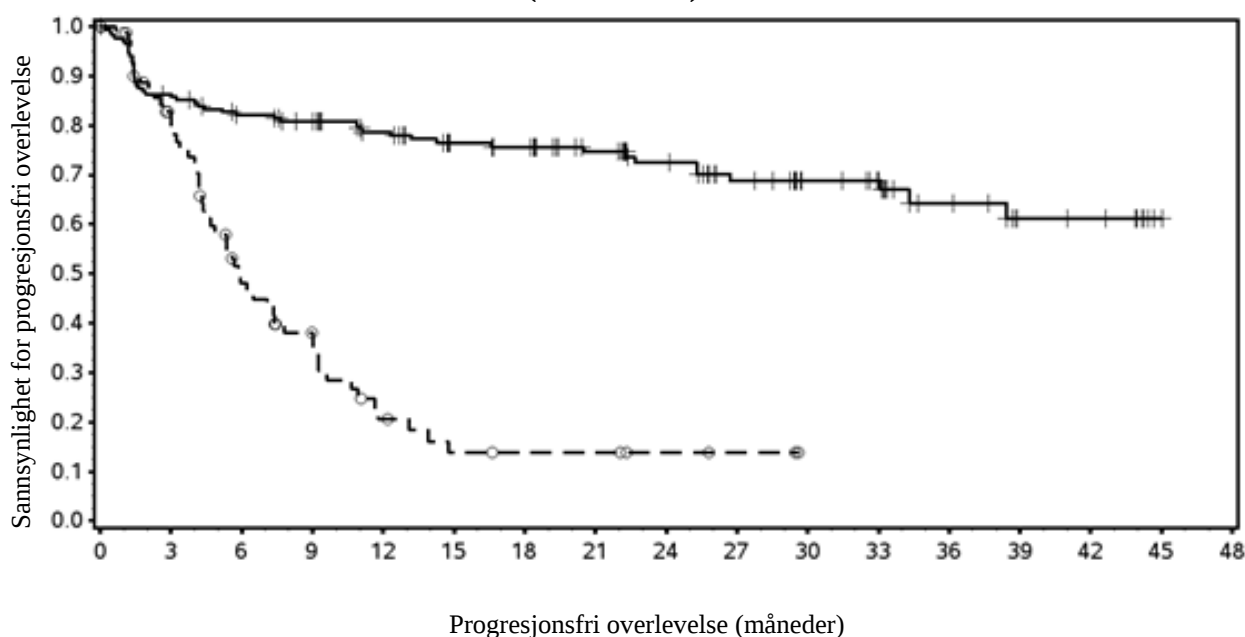
Et primært effektmål i studien var BICR-vurdert PFS i henhold til RECIST 1.1. Ytterligere effektmål inkluderte ORR vurdert av BICR, OS og varighet av respons.

Studien møtte det primære endepunktet ved den planlagte interimanalysen, og viste en statistisk signifikant forbedring i BICR-vurdert PFS for pasienter med sentralt bekreftet MSIH/dMMR i nivolumab i kombinasjon med ipilimumabarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen. De BICR-vurderte PFS-resultatene er presentert i tabell 25 og figur 21. På tidspunktet for denne interimanalysen var de andre endepunktene, inkludert dataene fra nivolumab-monoterapiarmen, ikke testet på grunn av testhierarkiet.

Tabell 25: Effekresultater i førstelinje MSI-H/dMMR sentralt bekreftet CRC (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	kjemoterapi (n = 84)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	48 (28 %)	52 (62 %)
Hasard ratio	0,21	
95 % KI	(0,14, 0,32)	
p-verdi ^b	< 0,0001	
Median (95 % KI) (måneder)	NR (38,4, NR)	5,9 (4,4, 7,8)
^a Median oppfølgingstid på 31,5 måneder (variasjon: 6,1 til 48,4 måneder).		
^b Basert på stratifisert 2-sidet log-rank test.		

Figur 21: Kaplan-Meier-kurve for PFS hos førstelinjepasienter med MSI-H/dMMR sentralt bekreftet CRC (CA2098HW)



Antall pasienter med risiko																
Nivolumab + ipilimumab																
171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Kjemoterapi																
84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0
—○— Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 48/171), median og 95 % KI: N.A. (38,44, N.A.)																
---+--- Kjemoterapi (hendelser: 52/84), median og 95 % KI: 5,85 (4,37, 7,79)																

Åpen studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved dMMR eller MSI-H CRC hos pasienter som tidligere har fått fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg til behandling av dMMR eller MSI-H metastatisk CRC ble evaluert i en åpen, multisenter, enkeltarmet fase 2-studie (CA209142).

Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med dMMR- eller MSI-H-status som var fastsatt lokalt, som hadde sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med fluoropyrimidin og oksaliplatin eller irinotekan, eller var intolerante overfor disse behandlingene. Pasienter som hadde sin siste foregående behandling i adjuvant setting skulle ha hatt progresjon ved eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi. Pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1 og ble

inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. Pasienter med aktive hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien.

Totalt 119 pasienter ble behandlet med nivolumab 3 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 60 minutter i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 90 minutter hver 3. uke for 4 doser etterfulgt av nivolumab monoterapi 3 mg/kg hver 2. uke. Behandlingen fortsatte så lenge det ble observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger ble tolerert. Vurderinger av tumor ble utført i henhold til RECIST versjon 1.1 hver sjette uke de første 24 ukene og deretter hver 12. uke. Det primære effektendepunktet var utprøvervurdert ORR. Sekundære effektendepunkter var BICR-vurdert ORR og sykdomskontrollrate. Analyse av ORR inkluderte varighet av og tid til respons. Eksplorative effektendepunkter inkluderte PFS og OS.

Median alder var 58 år (varierte fra 21 til 88) med 32 % ≥ 65 år og 9 % ≥ 75 år, 59 % var menn og 92 % var hvite. Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (45 %) eller 1 (55 %), 25 % av pasientene hadde BRAF-mutasjoner, 37 % hadde KRAS-mutasjoner og 12 % hadde ukjent mutasjonsstatus. Av de 119 behandlede pasientene hadde 109 fått tidligere fluorpyrimidinbasert kjemoterapi i metastatisk setting og 9 i adjuvant setting. Før inklusjon i studien hadde 118 (99 %) av de 119 behandlede pasientene fått fluorouracil, 111 (93 %) hadde fått oksaliplatin og 87 (73 %) hadde fått irinotekan som en del av tidligere behandlinger; 82 (69 %) hadde fått tidligere behandling med fluorpyrimidin, oksaliplatin og irinotekan. Tjuetre prosent (23 %), 36 %, 24 % og 16 % hadde fått henholdsvis 1, 2, 3 eller 4 eller flere tidligere behandlinger, og 29 % av pasientene hadde fått en EGFR-hemmer.

Effektresultater (minimum oppfølging 46,9 måneder; median oppfølging 51,1 måneder) er vist i tabell 26.

Tabell 26: Effektresultater (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Bekreftet objektiv respons, n (%)	77 (64,7)
(95 % KI)	(55,4, 73,2)
Fullstendig respons (CR), n (%)	15 (12,6)
Delvis respons (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabil sykdom (SD), n (%)	25 (21,0)
Median varighet av respons	
Måneder (variasjon)	NR (1,4, 58,0+)
Median tid til respons	
Måneder (variasjon)	2,8 (1,1, 37,1)

* ved utprøvervurdering

“+” betegner en korrigert observasjon.

NR = ikke nådd

BICR-vurdert ORR var 61,3 % (95 % KI: 52,0, 70,1), inkludert CR-rate på 20,2 % (95 % KI: 13,4, 28,5), PR-rate på 41,2 % (95 % KI: 32,2, 50,6) og stabil sykdom rapportert hos 22,7 %.

BICR-vurderinger var generelt i samsvar med utprøvervurderingen. Bekreftede responser ble observert uavhengig av BRAF- eller KRAS-mutationsstatus og PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor.

Av 119 pasienter var 11 (9,2 %) pasienter ≥ 75 år. Utprøvervurdert ORR hos pasienter ≥ 75 år var 45,5 % (95 % KI: 16,7, 76,6).

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie av nivolumab monoterapi hos tidligere behandlede pasienter (ONO-4538-24/ CA209473)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 240 mg som monoterapi til behandling av inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC) ble evaluert i en randomisert, kontrollert, åpen fase 3-studie (ONO-4538-24/CA209473). Studien inkluderte voksne pasienter (20 år eller eldre) som var refraktære eller intolerante mot minst et fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonsregime. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor. Pasienter som var refraktære eller intolerante mot taksanbehandling, hadde hjernemetastaser som var symptomatiske, eller som krevde behandling, hadde autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon og pasienter med tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende til øsofagus (f.eks. aorta eller luftveier), ble ekskludert fra studien.

Totalt 419 pasienter ble randomisert 1:1 til å få enten nivolumab 240 mg administrert intravenøst over 30 minutter hver 2. uke (n = 210), eller utprøvers valg av taksan kjemoterapi: enten docetaxel (n = 65) 75 mg/m² intravenøst hver 3. uke, eller paklitaxel (n = 144) 100 mg/m² intravenøst én gang i uken i 6 uker etterfulgt av én uke uten behandling. Randomiseringen ble stratifisert basert på lokasjon (Japan vs. resten av verden), antall organer med metastase (≤ 1 vs. ≥ 2) og PD-L1-ekspresjon i tumor (≥ 1 % vs. < 1 % eller ubestemt). Behandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon, vurdert av utprøver per RECIST versjon 1.1, eller uakseptabel toksisitet. Vurdering av tumor ble gjennomført hver 6. uke i 1 år, og hver 12. uke deretter. Behandling utover innledende utprøverbasert progresjon var tillatt hos pasienter som fikk nivolumab uten rask progresjon, utprøverbasert nytte, toleranse for behandling, stabil ytelsesstatus, og der behandling etter progresjon ikke ville forsinke en umiddelbar intervensjon for å forhindre alvorlige komplikasjoner assosiert med sykdomsprogresjon (f.eks. hjernemetastase). Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverevaluert ORR og PFS. Ytterligere prespesifiserte undergruppeanalyser ble utført for å vurdere effekten ved PD-L1-ekspresjon i tumor ved et forhåndsdefinert nivå på 1 %. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved bruk av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alderen var 65 år (variasjon: 33-87), 53 % var ≥ 65 år, 10 % var ≥ 75 år, 87 % var menn, 96 % var asiatiske og 4 % hvite. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (50 %) eller 1 (50 %).

Med en minimum oppfølging på 17,6 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med utprøvers valg av taksan kjemoterapi. Effekteresultater er vist i tabell 27 og figur 22.

En høyere andel pasienter opplevde død innen de første 2,5 månedene i nivolumab-armen (32/210, 15,2 %) sammenlignet med kjemoterapi-armen (15/209, 7,2 %). Ingen spesifikk(e) faktor(er) assosiert med tidlig død kunne identifiseres.

Tabell 27: Effekteresultater (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	utprøvers valg (n = 209)
Total overlevelse^a		
Hendelser	160 (76 %)	173 (83 %)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,77 (0,62, 0,96)	
p-verdi ^c	0,0189	
Median (95 % KI) (måneder)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)

	nivolumab (n = 210)	utprøvers valg (n = 209)
Objektiv responsrate^{d, e}	33 (19,3 %)	34 (21,5 %)
(95 % KI)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Fullstendig respons	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Delvis respons	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabil sykdom	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Median varighet og respons (95 % KI) (måneder)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
Progresjonsfri overlevelse^a		
Hendelser	187 (89 %)	176 (84 %)
Median (95 % KI) (måneder)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Hasardratio (95 % KI) ^b	1,1 (0,9, 1,3)	

^a Basert på ITT analyse.

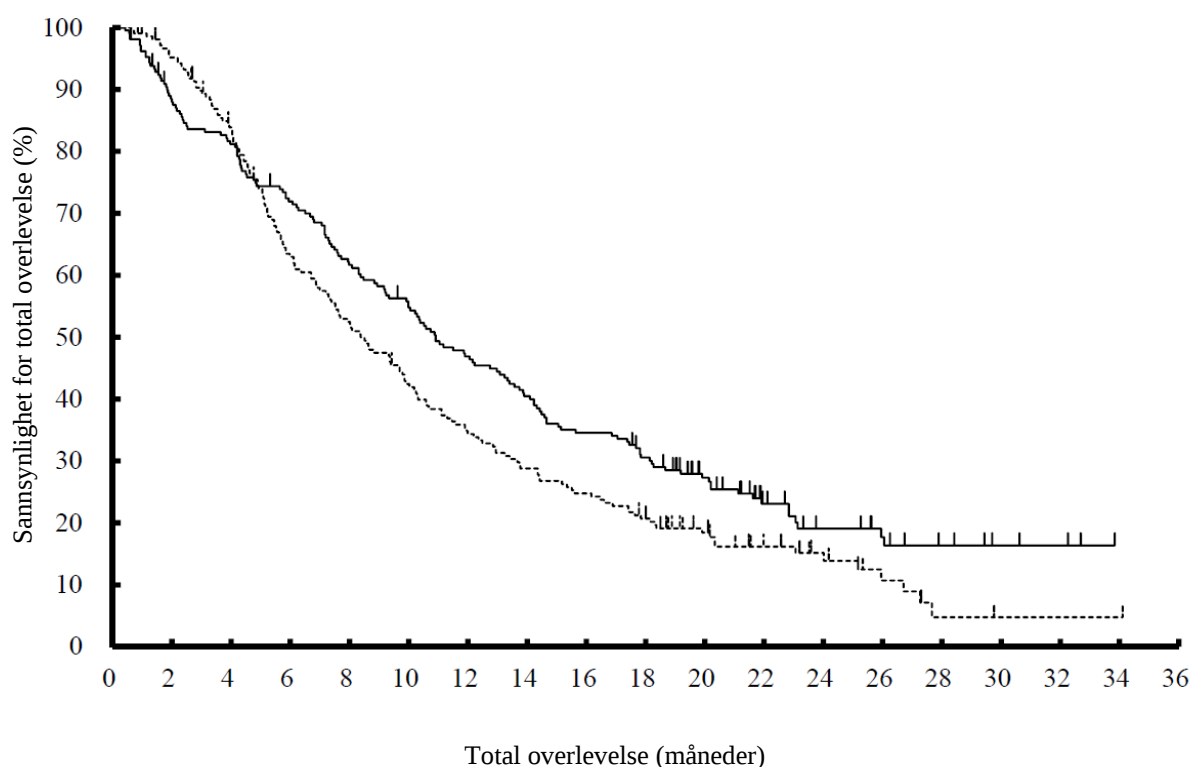
^b Basert på en stratifisert proporsjonal hasardmodell

^c Basert på en stratifisert log-rank test

^d Basert på Response Evaluable Set (RES) analyse, n = 171 i nivolumab-gruppen og n = 158 i gruppen med utprøvers valg.

^e Ikke signifikant, p-verdi 0,6323.

Figur 22: Kaplan-Meier-kurver for OS (ONO-4538-24/CA209473)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

210 182 167 147 126 111 95 82 70 60 43 25 17 13 7 4 3 0 0

Utprøvers valg

209 196 169 126 105 84 68 57 49 40 27 17 12 6 2 1 1 1 0

———— Nivolumab - - - - - Utprøvers valg

Av de 419 pasientene, hadde 48 % PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 %. De gjenværende 52 % av pasientene hadde PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 %. I den tumor PD-L1-positive undergruppen var hasard ratioen (HR) for OS 0,69 (95 % KI: 0,51, 0,94) med median overlevelse på 10,9 og 8,1 måneder for henholdsvis nivolumab-armen og armen med utprøvers valg av taksan kjemoterapi. I

den tumor PD-L1-negative ESCC undergruppen var HR for OS 0,84 (95 % KI: 0,62, 1,14) med median overlevelse på 10,9 og 9,3 måneder for henholdsvis nivolumab- og kjemoterapi-armene.

Intravenøs formulering

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. kjemoterapi, og nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi som førstelinjebehandling (CA209648).

Sikkerhet og effekt av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ble evaluert i en randomisert, kontrollert, åpen studie (CA209648). Studien inkluderte voksne pasienter (18 år eller eldre) med tidligere ubehandlet, inoperabel, avansert tilbakevendende eller metastatisk ESCC. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres PD-L1-status i tumor, og PD-L1-ekspresjon i tumorceller ble fastslått ved å bruke analysen PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pasientene måtte ha plateepitelkarsinom eller adenoskvamøst cellekarsinom i øsofagus som ikke var mottagelig for kjeMostrålebehandling og/eller kirurgi. Tidligere adjuvant behandling, neoadjuvant behandling, definitiv kjemoterapi, strålebehandling eller kjeMostrålebehandling ble tillatt dersom dette ble gitt som del av kurativt rettet behandling før studiestart. Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, som hadde symptomatiske hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom, brukte systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva eller pasienter med stor risiko for blødning eller fistel på grunn av tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende tumoren i øsofagus ble ekskludert fra studien. Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-status i tumorceller (≥ 1 % vs. < 1 % eller ubestemt), region (Øst-Asia vs. resten av Asia vs. resten av verden), ECOG funksjonsstatus (0 vs. 1), antall organer med metastaser (≤ 1 vs. ≥ 2).

Et totalt antall på 970 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (n = 325), nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (n = 321) eller kjemoterapi (n = 324). Av disse hadde 473 pasienter PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %, 158 i nivolumab pluss ipilimumab-armen, 158 i nivolumab pluss kjemoterapi-armen og 157 i kjemoterapi-armen. Pasientene i nivolumab pluss ipilimumab-armen fikk 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og pasienter i nivolumab pluss kjemoterapi-armen fikk 240 mg nivolumab hver 2. uke på dag 1 og 15, 800 mg/m²/dag fluorouracil intravenøst på dag 1 til 5 (i 5 dager), og 80 mg/m² cisplatin intravenøst på dag 1 (i en 4-ukers syklus). Pasienter i kjemoterapi-armen fikk 800 mg/m²/dag fluorouracil intravenøst på dag 1 til 5 (i 5 dager), og 80 mg/m² cisplatin intravenøst på dag 1 (i en 4-ukers syklus). Behandling fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder. Pasienter i nivolumab pluss ipilimumab-armen som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkning relatert til ipilimumab fikk lov til å fortsette med nivolumab som monoterapi. Pasienter i nivolumab pluss kjemoterapi-armen der enten fluorouracil og/eller cisplatin ble avsluttet, fikk lov til å fortsette behandlingen med de andre komponentene i behandlingsregimet.

Karakterstikker ved baseline var generelt balanserte på tvers av behandlingsgrupper. Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %, var median alder 63 år (variasjon: 26-85), 8,2 % var ≥ 75 år, 81,8 % var menn, 73,1 % var av asiatisk opprinnelse og 23,3 % var hvite. Pasientene hadde histologisk bekreftet plateepitelkarsinom (98,9 %) eller adenoskvamøst cellekarsinom (1,1 %) i øsofagus. ECOG-funksjonsstatus var 0 (45,2 %) eller 1 (54,8 %) ved baseline.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi

Primæreffektendepunktene var PFS (ved BICR) og OS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %. Sekundære endepunkter i henhold til forhåndsdefinert hierarkisk testing inkluderte OS, PFS (ved BICR) og ORR (ved BICR) hos alle randomiserte pasienter. Vurdering av tumorene i henhold til RECIST v1.1 ble utført hver 6. uke opptil og inkludert uke 48, deretter hver 12. uke.

I den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 12,9 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %. Effekteresultater er vist i tabell 28.

Tabell 28: Effektresultater hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)

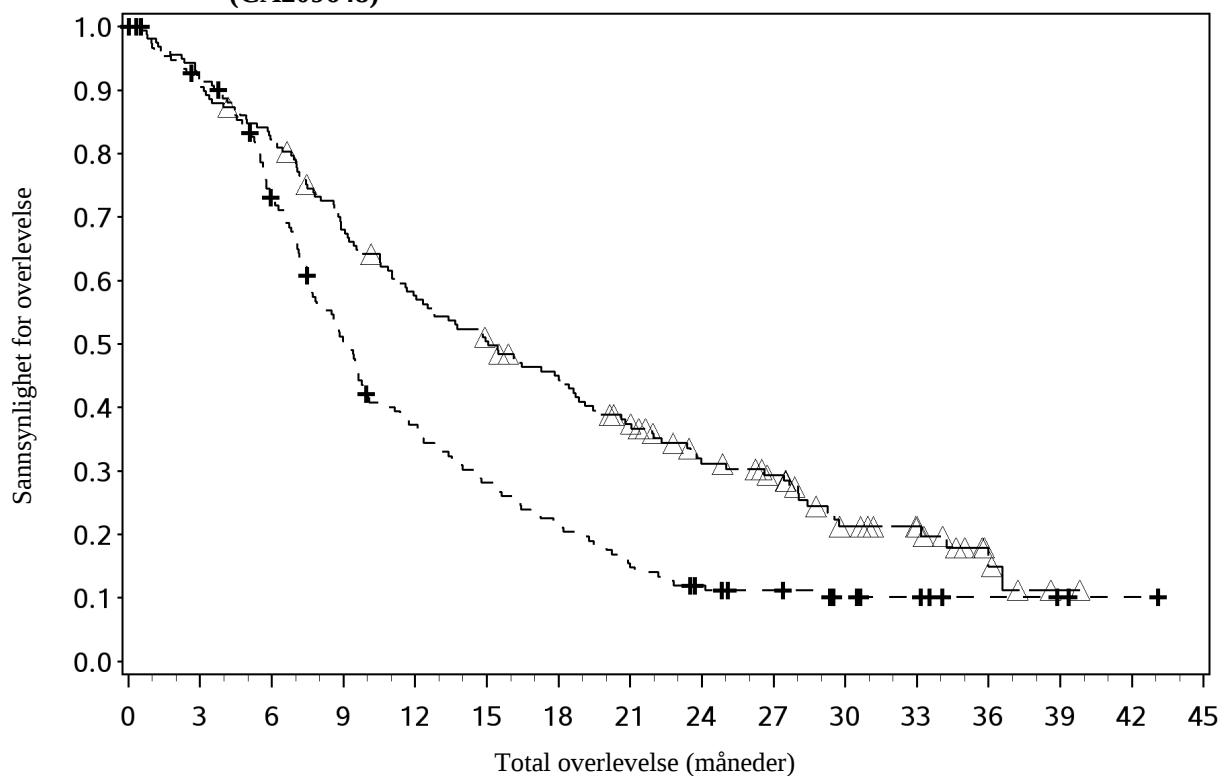
	nivolumab + kjemoterapi (n = 158)	kjemoterapi^a (n = 157)
Total overlevelse		
Hendelser	98 (62,0 %)	121 (77,1 %)
Hasard ratio (99,5 % KI) ^b	0,54 (0,37, 0,80)	
p-verdi ^c	< 0,0001	
Median (95 % KI) (måneder) ^d	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
Progresjonsfri overlevelse^e		
Hendelser	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Hasard ratio (98,5 % KI) ^b	0,65 (0,46, 0,92)	
p-verdi ^c	0,0023	
Median (95 % KI) (måneder) ^d	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Samlet responsrate, n (%)^e		
(95 % KI)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Fullstendig respons	26 (16,5)	8 (5,1)
Delvis respons	58 (36,7)	23 (14,6)
Varighet av respons^e		
Median (95 % KI) (måneder) ^d	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Variasjon	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil og cisplatin.^b Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.^c Basert på stratifisert 2-sidet log-rank test.^d Basert på Kaplan-Meier estimer.^e vurdert ved BICR.

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 20 måneder var forbedringer i OS konsistente med den primære analysen. Median OS var 15,05 måneder (95 % KI: 11,93, 18,63) for nivolumab pluss kjemoterapi vs. 9,07 måneder (95 % KI: 7,69, 10,02) for kjemoterapi (HR = 0,59; 95 % KI: 0,46, 0,76). Median PFS var 6,93 måneder (95 % KI: 5,68, 8,35) for nivolumab pluss kjemoterapi vs. 4,44 måneder (95 % KI: 2,89, 5,82) for kjemoterapi (HR = 0,66; 95 % KI: 0,50, 0,87). ORR var 53,2 % (95 % KI: 45,1, 61,1) for nivolumab pluss kjemoterapi vs. 19,7 % (95 % KI: 13,8, 26,8) for kjemoterapi.

Kaplan-Meier-kurvene for OS og PFS med minimum oppfølging på 20 måneder er vist i figur 23 og 24.

Figur 23: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Kjemoterapi

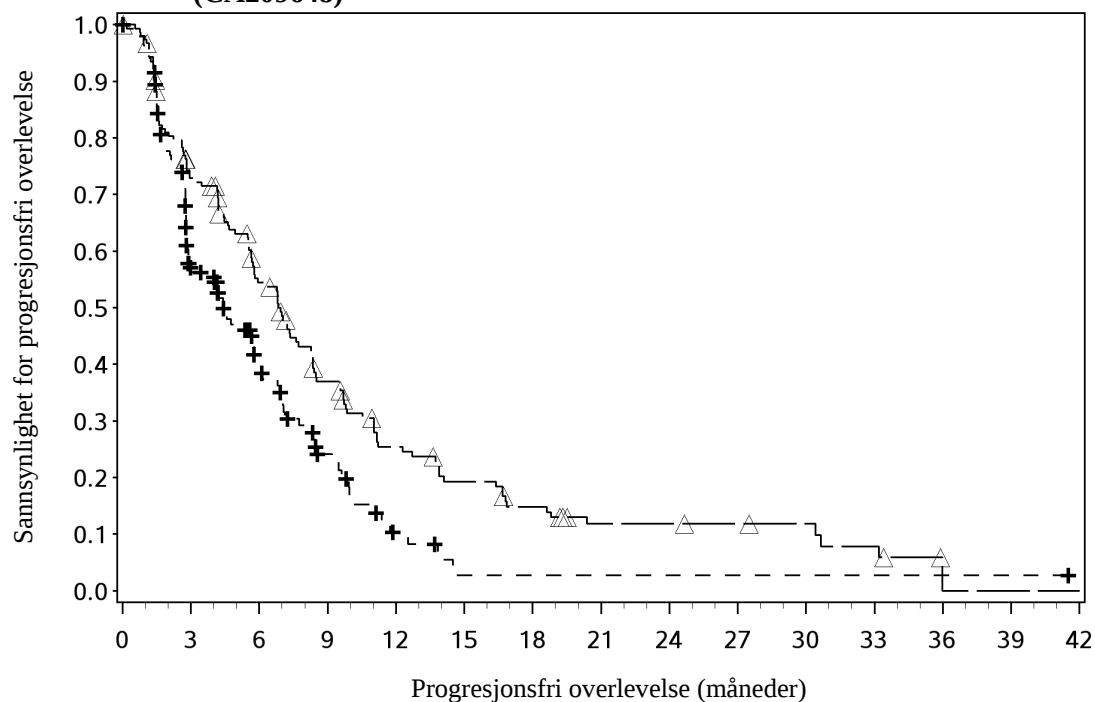
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 118/158), median og 95 % KI: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 130/157), median og 95 % KI: 9,07 (7,69, 10,02)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Figur 24: Kaplan-Meier-kurver for PFS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Kjemoterapi

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 123/158), median og 95 % KI: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 101/157), median og 95 % KI: 4,44 (2,89, 5,82)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen

Intravenøs formulering

Sikkerhet og effekt av nivolumab som monoterapi til adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen ble evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet placebokontrollert fase 3-studie (CA209577). Studien inkluderte voksne pasienter som hadde fått CRT etterfulgt av fullstendig reseksjon av karsinom innenfor 16 uker forut for randomisering, og som hadde residual patologisk sykdom med minimum ypN1 eller ypT1, bekreftet av utprøver. Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, som ikke hadde fått samtidig CRT forut for kirurgi, med operabel sykdom i stadium IV, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien. Pasientene ble inkludert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor.

Totalt 794 pasienter ble randomisert 2:1 til å få enten nivolumab 240 mg ($n = 532$) eller placebo ($n = 262$). Pasientene fikk administrert nivolumab intravenøst over 30 minutter hver 2. uke i 16 uker etterfulgt av infusjon av 480 mg over 30 minutter hver 4. uke med start i uke 17. Pasientene fikk administrert placebo over 30 minutter med samme doseregime som for nivolumab. Randomiseringen ble stratifisert ved PD-L1-status i tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ eller ubestemt eller ikke evaluerbar), patologisk lymfeknutestatus (positiv $\geq$ ypN1 vs. negativ ypN0) og histologi (plateepitel vs. adenokarsinom). Behandling fortsatte frem til tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet eller opptil 1 års total varighet. Det primære effektendepunktet var sykdomsfri overlevelse (DFS), som vurdert av utprøver, definert som tiden mellom randomisering og datoen for det som kom først av første tilbakefall (lokalt, regionalt eller distalt fra det primære resekterte området) eller død av enhver årsak.

Pasienter på behandling gjennomgikk bildediagnostikk for tumortilbakefall hver 12. uke i 2 år, og minst én scanning hver 6. til 12. måned fra år 3 til 5.

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 62 år (variasjon: 26-86) med 36 % ≥ 65 år og 5 % ≥ 75 år. Majoriteten av pasientene var hvite (82 %) og menn (85 %). ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (58 %) eller 1 (42 %).

Ved den primære, forhåndsspesifiserte interimanalysen (oppfølging i minimum 6,2 måneder og en median oppfølging på 24,4 måneder), viste studien en statistisk signifikant forbedring i DFS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med placebo. Median DFS som vurdert av utprøver var 22,41 måneder (95 % KI: 16,62, 34,00) for nivolumab, sammenlignet med 11,04 måneder (95 % KI: 8,34, 14,32) for placebo, HR 0,69 (96,4 % KI: 0,56, 0,86), p-verdi < 0,0003.

Primæranalysen for DFS inkluderte korrigering for ny kreftbehandling. Resultater for DFS med og uten korrigering for ny kreftbehandling var konsistente. Forbedring i DFS ble bekreftet i en oppdatert deskriptiv DFS-analyse med en oppfølgingstid på minimum 14 måneder og en median oppfølging på 32,2 måneder. Effekts resultatene fra denne deskriptive sekundære analysen er vist i tabell 29 and figur 25.

Tabell 29: Effektsresultater (CA209577)

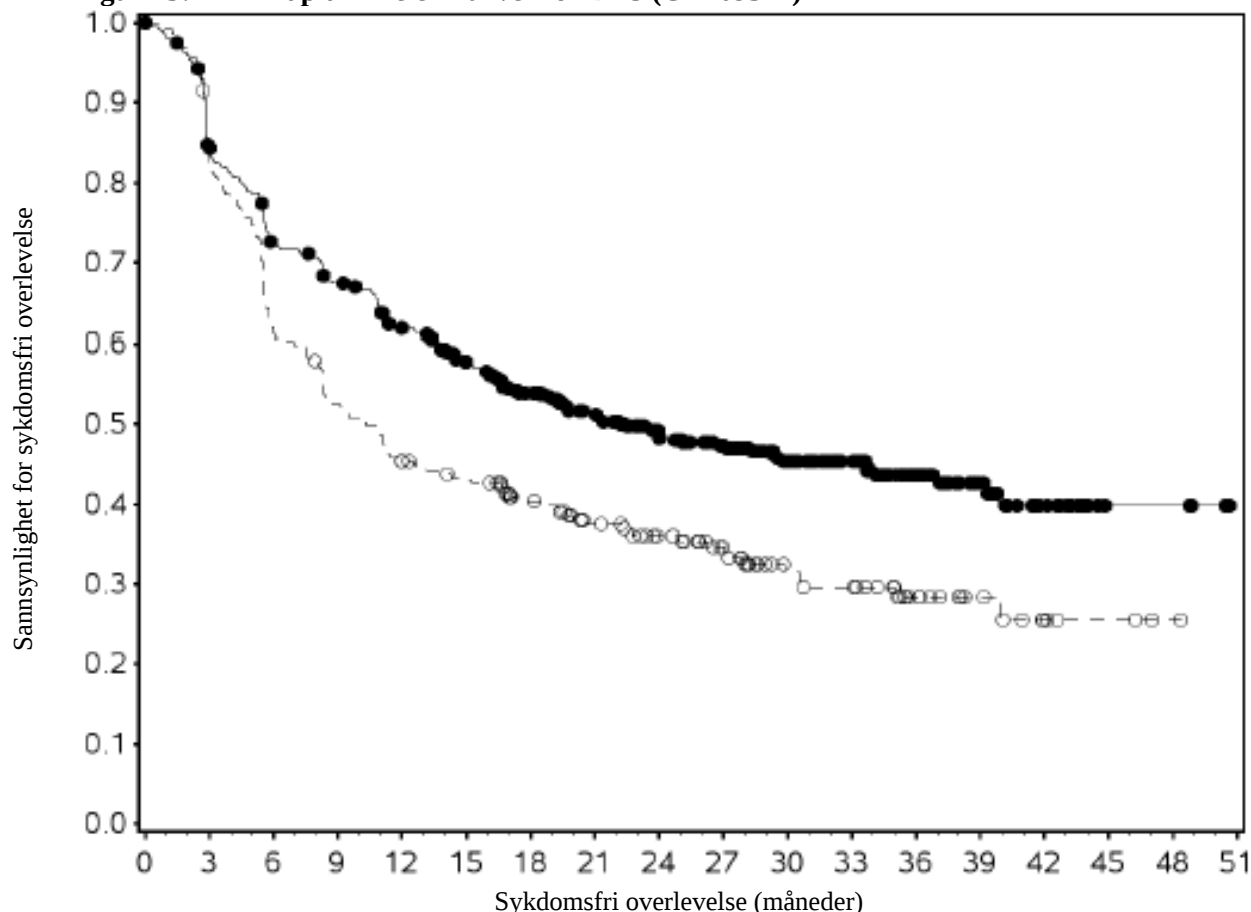
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Sykdomsfri overlevelse^a med oppfølging på minimum 14 måneder^c		
Hendelser (%)	268 (50)	171 (65)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,67 (0,55, 0,81)	
Median (95 % KI) (måneder)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

^a Basert på alle randomiserte pasienter.

^b Basert på en stratifisert cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Deskriptiv analyse basert på data cut-off: 18-feb-2021.

Figur 25: Kaplan-Meier-kurver for DFS (CA209577)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—●— Nivolumab (hendelser: 268/532), median og 95 % KI: 22,41 (16,95, 33,64)

---○--- Placebo (hendelser: 171/262), median og 95 % KI: 10,35 (8,31, 13,93)

Basert på data cut-off: 18. februar 2021, oppfølging i minimum 14 måneder

DFS-fordel ble observert uavhengig av histologi og PD-L1-ekspresjon.

Adenokarsinom i ventrikkell, gastroøsofageal overgang eller øsofagus

Intravenøs formulering

Sikkerhet og effekt av 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg nivolumab hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi (valgt dose og regime av nivolumab avhenger av kjemoterapiregimet som brukes, se nedenfor) ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209649). Studien inkluderte voksne pasienter (18 år og eldre) med tidligere ubehandlet avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkell, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, uten tidligere systemisk behandling (inkludert HER2-hemmere) og ECOG-funksjonsstatusscore 0 eller 1. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres PD-L1-status i tumor, og PD-L1-ekspresjon i tumorceller ble fastslått ved å bruke analysen PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. En retrospektiv omscoring av en pasients PD-L1-status i tumor ved bruk av CPS ble utført ved bruk av de PD-L1-fargede tumorprøvene brukt til randomisering. Pasienter med kjent HER2-positiv tumor som hadde ECOG-funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, ubehandlet metastase i sentralnervesystemet, eller som hadde aktiv, kjent eller mistenkt autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert fra studien. Totalt 643 pasienter med ubestemt HER2-status (40,3 % av studiepopulasjonen) ble inkludert i studien. Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-status i

tumorceller ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ eller ubestemt), region (Asia vs. USA vs. resten av verden), ECOG-funksjonsstatus (0 vs. 1) og kjemoterapiregime. Kjemoterapi bestod av FOLFOX (fluorouracil, leukovorin og oksaliplatin) eller CapeOX (kapecitabin og oksaliplatin).

Totalt 1 581 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, eller kjemoterapi. Av disse hadde 955 pasienter PD-L1 CPS ≥ 5 i armen med nivolumab pluss kjemoterapi, og 482 i armen med kjemoterapi. Pasienter i armen med nivolumab pluss kjemoterapi fikk enten 240 mg nivolumab via intravenøs infusjon over 30 minutter i kombinasjon med FOLFOX (85 mg/m² oksaliplatin, 400 mg/m² leukovorin og 400 mg/m² fluorouracil intravenøst på dag 1, og 1200 mg/m² fluorouracil intravenøst via kontinuerlig infusjon over 24 timer daglig eller i henhold til lokal standard på dag 1 og 2) hver 2. uke, eller 360 mg nivolumab via intravenøs infusjon over 30 minutter i kombinasjon med CapeOX (130 mg/m² oksaliplatin intravenøst på dag 1 og 1000 mg/m² kapecitabin oralt to ganger daglig på dag 1-14) hver 3. uke. Behandling fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder for kun nivolumab. Pasienter som fikk nivolumab pluss kjemoterapi, hvor kjemoterapi ble seponert, fikk lov til å få nivolumab som monoterapi med dose 240 mg hver 2. uke, 360 mg hver 3. uke eller 480 mg hver 4. uke i opptil 24 måneder etter behandlingsstart. Tumorevaluering ble utført hver 6. uke til og med uke 48, og deretter hver 12. uke.

Baseline karakterstikker var generelt balanserte på tvers av behandlingsgrupper. Hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 var median alder 62 år (variasjon: 18-90); 11 % var ≥ 75 år, 71 % var menn, 25 % var asiater og 69 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus var 0 (42 %) eller 1 (58 %) ved baseline. Tumorlokalisering var distribuert i ventrikkel (70 %), GEJ (18 %) og øsofagus (12 %).

Primære effektendepunkter var PFS (ved BICR) og OS, som ble evaluert hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 basert på PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundære endepunkter i henhold til forhåndsdefinert hierarkisk testing var OS hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1 , og hos alle randomiserte pasienter. Ytterligere endepunkter inkluderte ORR (BICR) ved PD-L1 CPS ≥ 5 og alle randomiserte pasienter. I den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 12,1 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 . Median OS var 14,4 måneder (95 % KI: 13,1, 16,2) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. 11,1 måneder (95 % KI: 10,0, 12,1) for kjemoterapi (HR = 0,71; 98,4 % KI: 0,59, 0,86; p-verdi $< 0,0001$). Median PFS var 7,69 måneder (95 % KI: 7,03, 9,17) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. 6,05 måneder (95 % KI: 5,55, 6,90) for kjemoterapi (HR = 0,68; 98 % KI: 0,56, 0,81; p-verdi $< 0,0001$). ORR var 60 % (95 % KI: 55, 65) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. 45 % (95 % KI: 40, 50) for kjemoterapi.

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 19,4 måneder var forbedringer i OS konsistente med den primære analysen. Effekteresultater er vist i tabell 30 og figur 26 og 27.

Tabell 30: Effekteresultater hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 473)	kjemoterapi (n = 482)
Minimum oppfølging 19,4 måneder ^a		
Total overlevelse		
Hendelser	344 (73 %)	397 (82 %)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,69 (0,60, 0,81)	
Median (95 % KI) (måneder) ^c	14,4 (13,1, 16,3)	11,1 (10,0, 12,1)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)
Progresjonsfri overlevelse^d		
Hendelser	342 (72,3 %)	366 (75,9 %)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,68 (0,59, 0,79)	
Median (95 % KI) (måneder) ^c	8,31 (7,03, 9,26)	6,05 (5,55, 6,90)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 473)	kjemoterapi (n = 482)
Objektiv responsrate, n^{d,e}	227/378 (60 %)	176/390 (45 %)
(95 % KI)	(54,9, 65,0)	(40,1, 50,2)
Fullstendig respons	12,2 %	6,7 %
Delvis respons	47,9 %	38,5 %
Varighet av respons^{d,e}		
Median (95 % KI) (måneder) ^c	9,69 (8,25, 12,22)	6,97 (5,62, 7,85)

^a Deskriptiv analyse basert på data cut-off: 04-jan-2021.

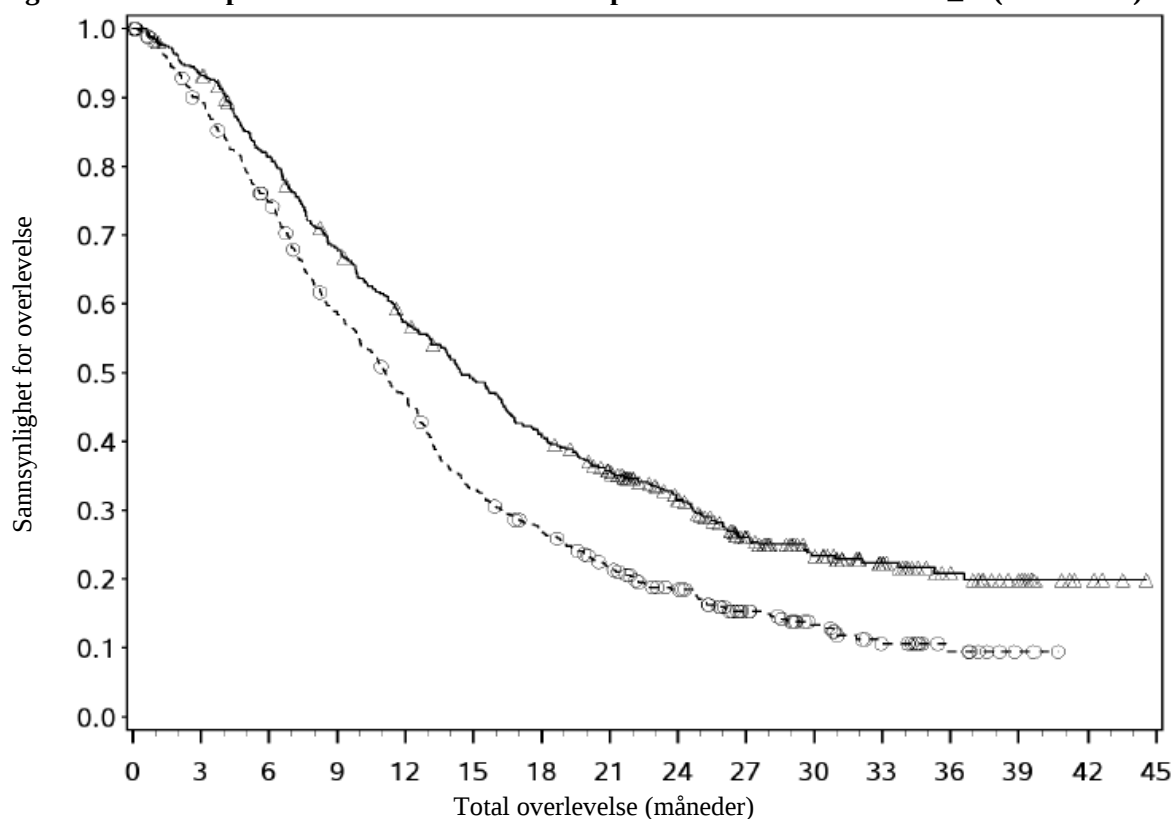
^b Basert på stratifisert lang Cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Kaplan-Meier-estimat.

^d Bekreftet ved BICR.

^e Basert på pasienter med målbar sykdom ved baseline.

Figur 26: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Kjemoterapi

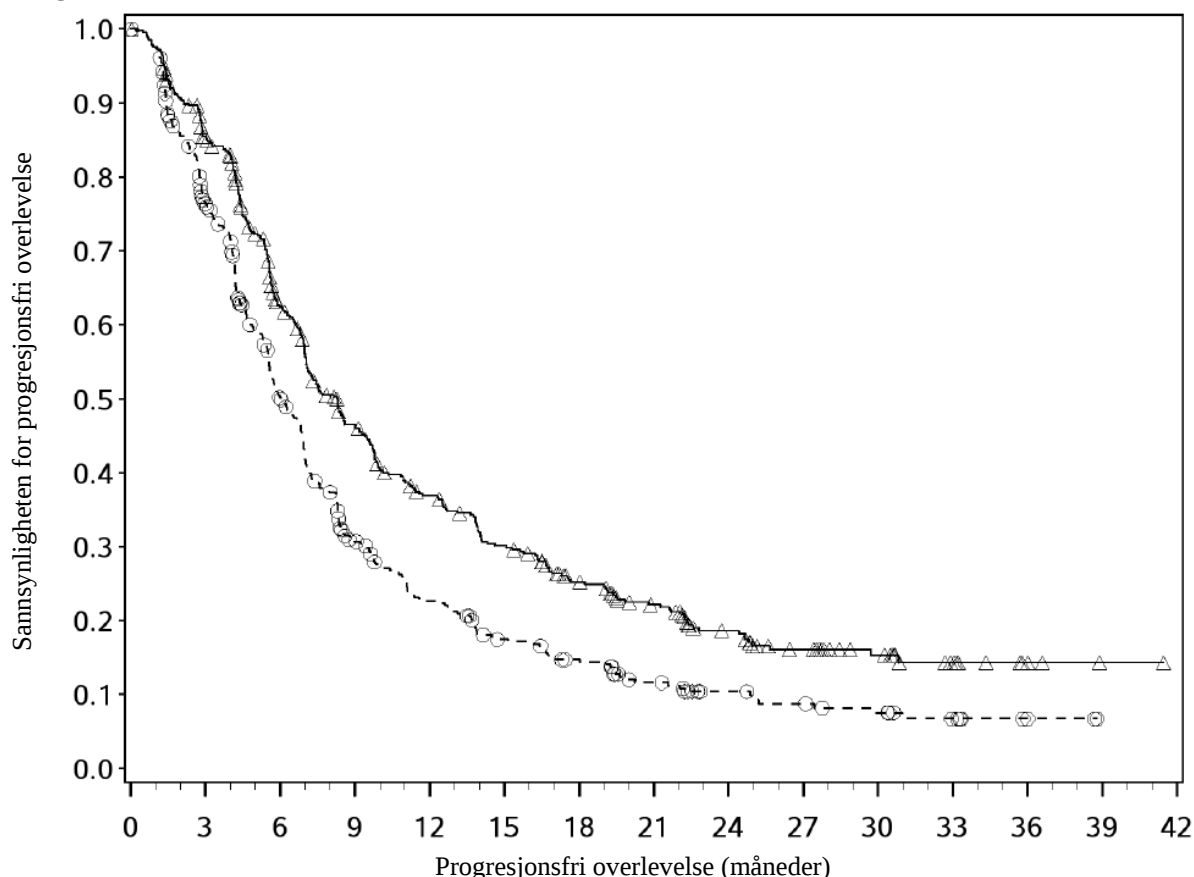
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 344/473), median og 95 % KI: 14,42 (13,14, 16,26)

- -○- - Kjemoterapi (hendelser: 397/482), median og 95 % KI: 11,10 (10,02, 12,09)

Minimum oppfølging på 19.4 måneder

Figur 27: Kaplan-Meier-kurver for PFS hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Kjemoterapi

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 342/473), median og 95 % KI: 8,31 (7,03, 9,26)

---○--- Kjemoterapi (hendelser: 397/482), median og 95 % KI: 6,05 (5,55, 6,90)

Minimum oppfølging på 19,4 måneder

Pediatrisk populasjon

Subkutan formulering

Det er ikke utført noen dedikerte studier av OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning hos pediatriske pasienter.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning til subkutan bruk i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved ondartede neoplasmer (unntatt neoplasmer i sentralnervesystemet, hematopoietiske og lymfoide vevsneoplasmer andre enn Hodgkin-lymfom) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Sikkerhet og effekt hos eldre pasienter

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt ble rapportert mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter (< 65 år). Data fra pasienter med SCCHN, adjuvant melanom og adjuvant OC eller GEJC som er 75 år eller eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til nivolumab injeksjonsvæske, oppløsning ble vurdert ved å bruke en populasjonsfarmakokinetisk tilnærming. Farmakokinetikken ble studert med en dose på 1 200 mg administrert som multiple doser hver 4. uke.

Nivolumabs gjennomsnittlige serumkonsentrasjon over 28 dager (C_{avgd28}) viste at subkutan nivolumab (77,4 mikrog/ml) ikke var underlegent intravenøs nivolumab (36,9 mikrog/ml), med et geometrisk gjennomsnittsforskjell på 2,098 (90 % KI: 2,001, 2,200). Nivolumabs tidsgjennomsnittlige serumkonsentrasjon ved steady-state (C_{minss}) viste at subkutan nivolumab (122,2 mikrog/ml) ikke var underlegent intravenøs nivolumab (68,9 mikrog/ml), med et geometrisk gjennomsnittsforskjell på 1,774 (90 % KI: 1,633, 1,927).

Absorpsjon

Gjennomsnittlig absorpsjonsratekonstant (K_a) og biotilgjengelighet (F) for nivolumab injeksjonsvæske, oppløsning er henholdsvis 0,0123 time⁻¹ (eller 0,295 dag⁻¹) og 78,8 %. Maksimale konsentrasjoner ble oppnådd etter ca. 6 dager.

Distribusjon

Den geometriske middelverdien (CV%) av distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}) er 6,32 l (21,3 %).

Eliminasjon

Human clearance (CL) av nivolumab injeksjonsvæske, oppløsning avtar over tid, med en gjennomsnittlig maksimal reduksjon fra baseline-verdier (CV%) på 24,6 % (15,8 %), noe som resulterer i en geometrisk middelverdi (CV%) for steady-state-clearance (CL_{ss}) på 7,18 ml/t (52,3 %) hos pasienter med RCC; reduksjonen i CL_{ss} anses ikke som klinisk relevant.

Den geometriske middelverdien (CV%) av eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) er 26,5 dager (32,1 %).

Spesielle populasjoner

Følgende faktorer hadde ingen klinisk viktig effekt på biotilgjengeligheten til nivolumab injeksjonsvæske, oppløsning: kjønn og funksjonsnivå. Følgende faktorer hadde ingen klinisk viktig effekt på clearance av nivolumab injeksjonsvæske, oppløsning: kroppsvekt (35 til 153 kg), kjønn, eGFR (24 til 124 ml/min/1,73 m²) eller funksjonsnivå.

Nedsatt nyrefunksjon

I farmakokinetiske populasjonsanalyser for intravenøs nivolumab ble effekten av nedsatt nyrefunksjon på CL av nivolumab undersøkt hos pasienter med lett ($GFR < 90$ og ≥ 60 ml/min/1,73 m²; $n = 379$), moderat ($GFR < 60$ og ≥ 30 ml/min/1,73 m²; $n = 179$) eller alvorlig ($GFR < 30$ og ≥ 15 ml/min/1,73 m²; $n = 2$) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; $n = 342$). Ingen klinisk betydelige forskjeller i CL av nivolumab ble funnet mellom pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon. Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på CL av nivolumab ble undersøkt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $1,0 \times$ til $1,5 \times$ ULN eller ASAT $>$ ULN definert i henhold til National Cancer Institute sine kriterier for hepatisk dysfunksjon; $n = 92$) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (totalbilirubin og ASAT $\leq$ ULN; $n = 804$) i farmakokinetiske populasjonsanalyser. Ingen klinisk betydelige forskjeller i CL av nivolumab ble funnet mellom pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og normal leverfunksjon. Nivolumab har ikke blitt undersøkt

hos pasienter med moderat (totalbilirubin $> 1,5 \times$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $> 3 \times$ ULN og enhver ASAT) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Blokkering av signaler fra PD-L1 har i murine drektighetsmodeller vist bortfall av toleranse overfor foster og økt forekomst av abort. Effektene av nivolumab på prenatal og postnatal utvikling ble undersøkt hos aper som fikk nivolumab 2 ganger per uke fra starten av organogenesen i første trimester til og med fødsel, med eksponeringsnivåer enten 8 eller 35 ganger høyere enn de som er observert med den kliniske dosen på 3 mg/kg nivolumab (basert på AUC). Det var en doseavhengig økning i forekomst av abort og økt neonatal mortalitet som begynte i tredje trimester.

De øvrige avkommene fra nivolumab-behandlede hunner overlevde frem til planlagt termin uten behandlingsrelaterte kliniske tegn, endringer i normal utvikling, effekt på organvekt eller store og mikroskopiske patologiske endringer. Resultater fra vekstindekser, så vel som teratogene, atferdsbiologiske, immunologiske og kliniske patologiske parametere gjennom den 6 måneders postnatale perioden var sammenlignbare med kontrollgruppen. Basert på virkningsmekanismen er det likevel trolig at føtal eksponering for nivolumab kan gi økt risiko for utvikling av immunrelaterte lidelser eller føre til endringer i den normale immunresponsen. Immunrelaterte lidelser har blitt rapportert i PD-1-«knockout»-mus.

Fertilitetsstudier er ikke utført for nivolumab.

Subkutan formulering

Hyaluronidase forekommer i de fleste vevstyper i menneskekroppen. Prekliniske data for rekombinant human hyaluronidase viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering inkludert sikkerhetsfarmakologiske endepunkter. Reproduksjonstoksikologiske studier med rHuPH20 viste embryoføtal toksisitet hos mus ved høy systemisk eksponering, men viste ikke teratogent potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

Sukrose

Pentetsyre

Polysorbat 80 (E433)

Metionin

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Oppbevaring i sprøyte

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart etter at det er overført fra hetteglasset til sprøyten, siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler. Hvis den ikke brukes umiddelbart, kan OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning overført til sprøyten oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys i opptil 7 dager og/eller ved romtemperatur 20 °C til 25 °C og rombelysning i opptil 8 timer. Kast hvis lagringstiden overskrider disse grensene. Aseptisk håndtering skal sikres under klargjøring av sprøyten til injeksjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter tilberedning av sprøyten, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I-hetteglass med butylgummipropp og aluminiumsforsegling med en oransje plasthette, som inneholder 5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakke med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning skal gjøres av trenet personell i henhold til regler for god praksis, særlig med hensyn til aseptikk.

Klargjøring av sprøyte

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er kun til engangsbruk og er klar til bruk.

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes eller blandes med andre legemidler.

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er kompatibel med polypropylen, polykarbonat, polyetylen, polyuretan, polyvinylklorid, fluorert etylenpropylen og rustfritt stål.

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning skal være en klar til opaliserende, fargeløs til gul oppløsning. Før bruk skal legemidlet inspiseres visuelt og kastes hvis det er misfarget eller inneholder fremmede partikler annet enn noen få gjennomskinnelige til hvite partikler.

Hetteglasset skal ikke ristes.

En sprøyte og en overføringskanyle trengs for å trekke ut legemidlet fra hetteglasset. OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning kan administreres subkutan med en 23 G-25 G injeksjonsnål eller subkutan administrasjonssett (f.eks. vinget/butterfly).

Hvis en dose på 600 mg skal administreres, la 1 hetteglass oppnå romtemperatur, og trekk deretter 5 ml OPDIVO-injeksjonsvæske, oppløsning opp i sprøyten.

Hvis en dose på 1 200 mg skal administreres, la 2 hetteglass oppnå romtemperatur, og trekk deretter 10 ml OPDIVO-injeksjonsvæske, oppløsning opp i sprøyten.

Den hypodermiske injeksjonsnålen må festes til sprøyten rett før administrering for å unngå tilstopping.

Det anbefales å bruke den tilberedte dosen umiddelbart.

Hvis lagring er nødvendig (se pkt. 6.3), sett på en beskyttelseshette før lagring.

Hvis den oppbevares i kjøleskap, la løsningen oppnå romtemperatur før administrering.

Avfall

Kast eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1014/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. juni 2015

Dato for siste fornyelse: 23. april 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av PSUR-er for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hvert medlemsland hvor OPDIVO markedsføres, skal alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som er forventet å forskrive eller bruke OPDIVO, ha tilgang til /få tildelt pasientkortet.

- **Pasientkortet** skal inneholde følgende hovedelementer:
- Informasjon om at behandling med OPDIVO kan øke risikoen for:
 - o Immunrelatert pneumonitt
 - o Immunrelatert kolitt
 - o Immunrelatert hepatitt
 - o Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon
 - o Immunrelaterte endokrinopater
 - o Immunrelaterte hudbivirkninger
 - o Andre immunrelaterte bivirkninger
- Tegn eller symptomer på bekymringer vedrørende sikkerhet og når helsepersonell bør oppsøkes for hjelp
- Kontaktinformasjon til den som forskriver OPDIVO
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
1. PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å ytterligere belyse bidraget fra ipilimumab på effekt og toksisitet av kombinasjonsregimet med nivolumab og ipilimumab, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene fra en randomisert klinisk studie som sammenligner effekt og sikkerhet av kombinasjonen nivolumab og ipilimumab med nivolumab som monoterapi hos tidligere ubehandlede voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko og med et hensiktsmessig spektrum av PD-L1-ekspresjonsverdier. Denne studien skal utføres i henhold til en avtalt protokoll.	Innen 28. februar 2027
2. PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere å kunne karakterisere effekten av nivolumab som adjuvant behandling hos voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn OS-data fra den andre interimanalysen og den endelige OS-analysen fra fase 3-studien CA209577.	Innen 30. juni 2025
3. PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere å kunne karakterisere effekten av nivolumab som adjuvant behandling hos voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom, skal innehaver av markedsføringstillatelse sende inn OS-data fra den andre interimanalysen og endelige OS-analysen fra fase 3-studien CA209274 hos populasjonen med PD-L1 ≥ 1 %.	Innen 31. desember 2027

4. PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere å kunne karakterisere effekten av nivolumab som adjuvant behandling hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med melanom i stadium IIB eller stadium IIC, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn OS-data fra den første interim OS-analysen av fase III-studien CA20976K.	Innen 31. mars 2029
5. PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere å kunne karakterisere langtidseffekten av OPDIVO i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av OPDIVO som monoterapi som adjuvant behandling, for behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter med tumorer med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av den endelige OS-analysen fra studie CA20977T, en fase III, randomisert, dobbeltblindet studie.	Innen 30. juni 2027

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

OPDIVO 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
nivolumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 10 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 4 ml inneholder 40 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 100 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 12 ml inneholder 120 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 24 ml inneholder 240 mg nivolumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumsitratdihydrat, natriumklorid, mannitol (E421), pentetsyre, polysorbat 80 (E433), natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1014/001 40 mg hetteglass
EU/1/15/1014/002 100 mg hetteglass
EU/1/15/1014/003 240 mg hetteglass
EU/1/15/1014/004 120 mg hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

OPDIVO 600 mg injeksjonsvæske, oppløsning
nivolumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 600 mg nivolumab i 5 ml oppløsning.
Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 120 mg nivolumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, pentetsyre, polysorbat 80, metionin, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

600 mg/5 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til subkutan bruk.
Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1014/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

OPDIVO 10 mg/ml sterilt konsentrat
nivolumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 10 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 12 ml inneholder 120 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 24 ml inneholder 240 mg nivolumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumsitratdihydrat, natriumklorid, mannitol (E421), pentetsyre, polysorbat 80 (E433), natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sterilt konsentrat

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
i.v.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1014/003 240 mg hetteglass
EU/1/15/1014/004 120 mg hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

OPDIVO 10 mg/ml sterilt konsentrat
nivolumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

OPDIVO 600 mg injeksjonsvæske, oppløsning
nivolumab
subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

600 mg/5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

OPDIVO 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning nivolumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har med deg pasientkortet mens du er under behandling.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva OPDIVO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker OPDIVO
3. Hvordan du bruker OPDIVO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer OPDIVO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva OPDIVO er og hva det brukes mot

OPDIVO er et legemiddel som brukes til å behandle:

- fremskredent melanom (en type hudkreft) hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre
- melanom etter fullstendig fjerning hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre (behandling etter kirurgi kalles adjuvant behandling)
- fremskreden ikke-småcellet lungekreft (en type lungekreft) hos voksne
- ikke-småcellet lungekreft (en type lungekreft) før reseksjon hos voksne (behandling før kirurgi kalles neoadjuvant behandling)
- ikke-småcellet lungekreft (en type lungekreft) før reseksjon og etter reseksjon hos voksne (behandling før kirurgi kalles neoadjuvant behandling; behandling etter kirurgi kalles adjuvant behandling)
- malignt pleuralt mesoteliom (en type kreft som rammer hinnen som dekker lungene) hos voksne
- fremskredent nyrecellekarsinom (en type nyrekreft) hos voksne
- klassisk Hodgkins lymfom (en type lymfekreft) som har kommet tilbake etter tidligere behandling, eller som ikke har blitt bedre av tidligere behandlinger. Dette gjelder også autolog stamcelletransplantasjon (en transplantasjon med dine egne bloddannende celler) hos voksne
- fremskreden kreft i hode og hals hos voksne
- fremskredent urotelialt karsinom (kreft i blære og urinveier) hos voksne
- urotelialt karsinom etter at kreften er fullstendig fjernet hos voksne
- fremskreden kolorektal kreft (kreft i tykktarmen eller endetarmen) hos voksne
- fremskreden spiserørskreft hos voksne.
- kreft i spiserøret eller overgangen mellom spiserør og magesekk hos voksne, hvor det er gjenværende sykdom etter kjemostrålebehandling etterfulgt av kirurgi.
- fremskredent adenokarsinom i magesekken, overgangen mellom spiserøret og magesekken eller i spiserøret (mage- eller spiserørskreft) hos voksne.
- ikke-opererbar eller fremskreden leverkreft (hepatocellulært karsinom) hos voksne.

Det inneholder virkestoffet nivolumab som er et humant monoklonalt antistoff. Antistoff er en type protein som er laget for å gjenkjenne og feste seg til en spesifikk målsubstans i kroppen.

Nivolumab fester seg til et målprotein som kalles programmert celledød-1-reseptor (PD-1). PD-1 kan 'slå av' aktiviteten til T-celler (en type hvite blodceller som er en del av immunsystemet, kroppens naturlige forsvar). Ved å feste seg til PD-1, blokkerer nivolumab aktiviteten til PD-1 og forhindrer at

det 'slår av' T-cellene. Dette bidrar til å øke aktiviteten mot kreftcellene i melanom, lunge, nyre, lymfe, hode- og hals, blære, tykktarm, endetarm, magesekk, spiserør eller den gastroøsofageale overgangen.

OPDIVO kan gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft. Det er viktig at du også leser pakningsvedleggene for disse legemidlene. Kontakt lege dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du bruker OPDIVO

Bruk ikke OPDIVO

- dersom du er **allergisk** overfor nivolumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 "Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon"). **Snakk med lege** hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker OPDIVO da det kan forårsake:

- **Problemer med hjertet** som endring i rytmen eller hastigheten av hjerteslagene eller en unormal hjerterytme.
- **Problemer med lungene** som pustevansker eller hoste. Dette kan være tegn på betennelse i lungene (lungebetennelse eller interstitiell lungesykdom).
- **Diaré** (vandig, løs eller bløt avføring) eller andre symptomer på **betennelse i tarmene** (kolitt), som magesmerter og slim eller blod i avføring.
- **Betennelse i leveren (hepatitt)**. Tegn og symptomer på hepatitt kan inkludere unormale leverfunksjonstester, gulfarging av øyne eller huden (gulsott), smerter på høyre side i mageregionen eller tretthet.
- **Betennelse eller problemer med nyrene**. Tegn og symptomer kan inkludere unormale nyrefunksjonstester eller redusert mengde urin.
- **Problemer med de hormonproduserende kjertlene** (inkludert hypofysen, skjoldbruskkjertelen, biskjoldbruskkjertelen og binyrene) som kan påvirke hvordan disse kjertlene fungerer. Tegn og symptomer på at kjertlene dine ikke fungerer riktig kan inkludere utmattelse (fatigue), vektendringer eller hodepine, nedsatt nivå av kalsium i blodet og synsforstyrrelser.
- **Diabetes** inkludert alvorlige, noen ganger livstruende problemer på grunn av syre i blodet produsert ved diabetes (diabetisk ketoacidose). Symptomer kan inkludere å være mer sulten eller tørst enn vanlig, behov for å tisse oftere, redusert vekt, tretthet eller ha problemer med å tenke klart, søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din, kvalme eller oppkast, magesmerter og dyp eller rask pust.
- **Betennelse i huden** som kan føre til alvorlig hudreaksjon (kjent som toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom). Tegn og symptomer på alvorlig hudreaksjon kan omfatte utslett, kløe og hudavskalling (kan være dødelig).
- **Betennelse i musklene**, som myokarditt (betennelse i hjertemuskelen), myositt (betennelse i musklene) og rabdomyolyse (stivhet i muskler og ledd, muskelkramper). Tegn og symptomer kan omfatte muskelsmerter, stivhet, svakhet, brystmerter eller kraftig utmattelse (fatigue).
- **Avstøtning av transplanterte organer.**
- **Transplantat-mot-vert-sykdom.**
- **Hemofagocytisk lymfohistiocytose**. En sjelden sykdom hvor immunsystemet lager for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter. Symptomer kan være forstørret lever og/eller milt, hudutslett, forstørrede lymfeknuter, pusteproblemer, at man lett får blåmerker, unormal nyrefunksjon og hjerteproblemer.

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av disse tegnene eller symptomene eller dersom de blir verre. **Ikke prøv å behandle symptomene på egen hånd med andre legemidler.** Legen kan:

- gi deg andre legemidler for å forhindre komplikasjoner og redusere symptomene dine
- holde tilbake den neste dosen av OPDIVO
- eller stoppe behandlingen med OPDIVO helt.

Vær oppmerksom på at disse tegnene og symptomene **noen ganger kan være forsinket**, og kan utvikle seg uker eller måneder etter din siste dose. Legen vil sjekke din generelle helse før behandlingen. Det vil også bli tatt **blodprøver** under behandlingen.

Sjekk med lege eller sykepleier før du får OPDIVO dersom:

- du har en **autoimmun sykdom** (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler)
- du har **melanom i øyet**
- du tidligere har fått ipilimumab, et annet legemiddel for behandling av melanom, og fikk **alvorlige bivirkninger** av det legemidlet
- du har blitt fortalt at **kreften har spredt seg til hjernen**
- du har en sykehistorie med **betennelse i lungene**
- du bruker/har brukt **legemidler som nedsetter immunsystemet**.

OPDIVO virker på immunsystemet ditt. Det kan føre til betennelse i deler av kroppen din. Risikoen for disse bivirkningene kan være høyere dersom du allerede har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler). Du kan også oppleve hyppig oppblussing av den autoimmune sykdommen din, som i de fleste tilfeller er av mild karakter.

Komplikasjoner av stamcelletransplantasjon som bruker stamceller fra donor (allogen) etter behandling med OPDIVO.

Disse komplikasjonene kan være alvorlige og kan føre til død. Helsepersonell vil observere deg for tegn på komplikasjoner dersom du har en allogen stamcelletransplantasjon.

Barn og ungdom

OPDIVO bør ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år, bortsett fra hos ungdom som er 12 år og eldre med melanom.

Andre legemidler og OPDIVO

Før du får OPDIVO, fortell legen om du tar noen legemidler som nedsetter immunsystemet, slik som kortikosteroider, siden disse legemidlene kan påvirke effekten av OPDIVO. Når du behandles med OPDIVO kan legen likevel gi deg kortikosteroider for å redusere mulige bivirkninger du kan ha under behandlingen, men dette vil ikke påvirke effekten av legemidlet.

Snakk med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. **Ikke ta noen andre legemidler** under behandlingen uten å snakke med lege først.

Graviditet og amming

Snakk med lege dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Du må ikke bruke OPDIVO hvis du er gravid med mindre legen sier du skal bruke det. Effekten av OPDIVO hos gravide kvinner er ikke kjent, men det er mulig at virkestoffet, nivolumab, kan skade en ufødt baby.

- Du må bruke **sikker prevensjon** mens du blir behandlet med OPDIVO og i minst 5 måneder etter siste dose med OPDIVO, hvis du er en kvinne som kan bli gravid.
- Dersom du blir gravid mens du bruker OPDIVO, **må du fortelle det til legen**.

Det er ikke kjent om OPDIVO går over i morsmelk. En risiko for spedbarnet som ammes kan ikke utelukkes. **Spør legen** om du kan amme under eller etter behandling med OPDIVO.

Kjøring og bruk av maskiner

OPDIVO eller OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vis imidlertid forsiktighet under disse aktivitetene inntil du er sikker på at OPDIVO ikke påvirker deg negativt.

OPDIVO inneholder natrium

Snakk med lege dersom du går på en saltfattig (natriumfattig diett), før du får behandling med OPDIVO. Dette legemidlet inneholder 2,5 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver ml konsentrat.

OPDIVO inneholder 10 mg natrium per 4 ml hetteglass, 25 mg natrium per 10 ml hetteglass, 30 mg natrium per 12 ml hetteglass eller 60 mg natrium per 24 ml hetteglass. Dette tilsvarer henholdsvis 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % eller 3 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Du vil også finne nøkkelinformasjonen fra dette pakningsvedlegget i pasientkortet du har fått tildelt av legen. Det er viktig at du tar vare på pasientkortet og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

3. Hvordan du bruker OPDIVO

Hvor mye OPDIVO som gis

Når OPDIVO gis alene er den anbefalte dosen enten 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg gitt hver 4. uke, avhengig av indikasjon.

Når OPDIVO gis alene for behandling av hudkreft hos ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, er den anbefalte dosen enten 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg gitt hver 4. uke. For ungdom som er 12 år og eldre og veier under 50 kg, er den anbefalte dosen enten 3 mg nivolumab per kilo kroppsvekt gitt hver 2. uke, eller 6 mg nivolumab per kilo kroppsvekt gitt hver 4. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av hudkreft hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre, er den anbefalte dosen av OPDIVO 1 mg nivolumab per kg kroppsvekt for de 4 første dosene (kombinasjonsfase). Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO (monoterapifase) 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg gitt hver 4. uke hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, eller 3 mg nivolumab per kilo kroppsvekt gitt hver 2. uke eller 6 mg nivolumab per kilo kroppsvekt gitt hver 4. uke for ungdom som er 12 år og eldre og veier mindre enn 50 kg.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av fremskreden nyrekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 3 mg nivolumab per kg kroppsvekt for de 4 første dosene (kombinasjonsfase). Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg gitt hver 4. uke (monoterapifase).

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av fremskreden tykktarms- eller endetarmskreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 3 mg nivolumab per kg kroppsvekt eller 240 mg for de 4 første dosene (kombinasjonsfase), avhengig av behandlingen. Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke (monoterapifase), avhengig av behandlingen.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av malignt pleuralt mesoteliom er den anbefalte dosen av OPDIVO 360 mg hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av fremskreden kreft i spiserøret, er den anbefalte dosen av OPDIVO 3 mg nivolumab per kg kroppsvekt hver 2. uke eller 360 mg hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av ikke-opererbar eller fremskreden leverkreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 1 mg nivolumab per kg kroppsvekt for opptil 4 doser (kombinasjonsfase), avhengig av behandlingen. Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke (gitt alene), avhengig av behandlingen.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for neoadjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 360 mg hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for neoadjuvant og adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 360 mg hver 3. uke før reseksjon og 480 mg hver 4. uke etter kirurgi.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskreden kreft i spiserøret, er den anbefalte dosen av OPDIVO 240 mg hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskredent adenokarsinom i magesekken, overgangen mellom spiserøret og magesekken eller i spiserøret, er den anbefalte dosen av OPDIVO 360 mg hver 3. uke eller 240 mg hver 2. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av urotelialt karsinom, er den anbefalte dosen av OPDIVO 360 mg nivolumab hver 3. uke i opptil 6 sykluser etterfulgt av nivolumab som monoterapi administrert intravenøst med enten 240 mg hver 2. uke **eller** 480 mg hver 4. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab og cellegift for behandling av fremskreden ikke-småcellet lungekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 360 mg hver 3. uke. Etter at 2 sykluser med cellegift er fullført, vil OPDIVO bli gitt i kombinasjon med ipilimumab med en anbefalt dose av OPDIVO på 360 mg hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kabozantinib for behandling av fremskreden nyrekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg gitt hver 4. uke.

Avhengig av dosen din vil en passende mengde av OPDIVO bli fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning før bruk. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med OPDIVO for å oppnå dosen du trenger.

Hvordan OPDIVO gis

Du vil få OPDIVO på sykehus eller klinikk under tilsyn av en erfaren lege.

Du vil få OPDIVO som en infusjon (drypp) i en vene (intravenøst) over en periode på 30 eller 60 minutter, hver 2. eller 4. uke, avhengig av hvilken dose du får. Legen vil fortsette å gi deg OPDIVO så lenge du har nytte av det eller inntil du ikke lenger tolererer behandlingen.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av hudkreft, fremskreden nyrekreft, fremskreden tykktarms- eller endetarmskreft eller ikke-opererbar eller fremskreden leverkreft, vil du få opptil 4 doser (kombinasjonsfase) som en infusjon over en periode på 30 minutter hver 3. uke, avhengig av behandlingen. Deretter vil det gis som en infusjon over en periode på 30 eller 60 minutter hver 2. eller 4. uke, avhengig av hvilken dose du får (monoterapifase).

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av malignt pleuralt mesoteliom vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av fremskreden kreft i spiserøret, vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 2. uke eller hver 3. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med cellegift for neoadjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft, vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 3. uke. Når OPDIVO gis etter kirurgi som adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft, vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 4. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskreden kreft i spiserøret, vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 2. uke eller hver 4. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskredent adenokarsinom i magesekken, overgangen mellom spiserøret og magesekken eller i spiserøret, vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 3. uke eller hver 2. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av urotelialt karsinom, vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 2., 3. eller 4. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab og cellegift for behandling av fremskreden ikke-småcellet lungekreft, vil du få en infusjon (drypp) over en periode på 30 minutter hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kabozantinib, vil du få en infusjon (drypp) over en periode på 30 minutter eller 60 minutter hver 2. eller 4. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Dersom du har glemt å ta OPDIVO

Det er svært viktig for deg at du møter opp til alle avtalene for å få OPDIVO. Hvis du går glipp av en avtale, spør legen om når du kan få neste dose.

Dersom du avbryter behandling med OPDIVO

Ved å avbryte behandlingen, kan effekten av legemidlet stoppe. Ikke avbryt behandlingen med OPDIVO uten at du har diskutert det med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om din behandling eller bruken av dette legemidlet.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, vil du først få OPDIVO etterfulgt av det andre legemidlet.

Se pakningsvedlegget til disse andre legemidlene for å forstå bruken av disse legemidlene. Spør lege dersom du har spørsmål om dem.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere disse med deg og forklare risiko og fordeler med behandlingen.

Vær oppmerksom på viktige symptomer ved betennelse. OPDIVO virker på immunsystemet ditt og kan forårsake betennelse i deler av kroppen din. Betennelse kan føre til alvorlig skade i kroppen din. Noen betennelsestilstander kan være livstruende og trenge behandling eller avslutning av behandling med OPDIVO.

Følgende bivirkninger er rapportert **med kun OPDIVO**:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Infeksjon i øvre luftveier
- Redusert antall røde blodceller (som frakter oksygen), hvite blodceller (viktige i bekjempelsen av infeksjoner) eller blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere)
- Redusert appetitt, høyt blodsukker (hyperglykemi)
- Hodepine
- Kortpustethet (dyspné), hoste
- Diaré (vandig, løs eller bløt avføring), oppkast, kvalme, magesmerter, forstoppelse
- Hudutslett, noen ganger med blemmer, kløe
- Smerter i muskler og skjelett, leddsmerter (artralgi)
- Trethet eller svakhet, feber

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- Alvorlig lungebetennelse (pneumoni), bronkitt
- Reaksjoner forbundet med infusjon av legemidlet, allergisk reaksjon (inkludert livstruende allergiske reaksjoner).
- For lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til tretthet eller vektøkning), for høy aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til rask puls, svetting og vekttap), opphovning av skjoldbruskkjertelen

- Dehydrering, redusert kroppsvekt, lavt blodsukker (hypoglykemi)
- Nervebetennelse (som fører til nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben), svimmelhet
- Tåkesyn, tørre øyne
- Rask hjerterytme, unormal hjerterytme
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Betennelse i lungene (pneumonitt, som er kjennetegnet ved hoste og pustevansker), væske rundt lungene
- Betennelse i tarmene (kolitt), sår i munnen og forkjølelsessår (stomatitt), munntørhet
- Flekkete hudfargeforandringer (vitiligo), tørr hud, rødhet i huden, uvanlig hårtap eller tynnere hår
- Betennelse i leddene (artritt)
- Nyresvikt (omfatter plutselig tap av nyrefunksjon)
- Smerter, brystmerter, ødem (hevelser)

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- Økt antall av enkelte hvite blodceller
- Kroniske sykdommer forbundet med opphopning av betennelsesceller i ulike organer og vev, mest vanlig i lungene (sarkoidose)
- Nedsatt utskillelse av hormoner produsert i binyrene (kjertlene som er plassert ovenfor nyrene), nedsatt aktivitet (hypopituitarisme) eller betennelse (hypofysitt) i hypofysen som er plassert på undersiden av hjernen, diabetes
- Forhøyet syrenivå i blodet (metabolsk acidose)
- Nerveskader som fører til nummenhet og svakhet (polyneuropati), betennelse i nervene fordi kroppen angriper seg selv, noe som forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller en brennende smerte (autoimmun neuropati)
- Betennelse i øyet (som fører til smerter og rødhet)
- Betennelse i hjertemuskelen, betennelse i hjerteposen og væskeansamling rundt hjertet (perikardielle lidelser), endringer i hjerterytmen eller hjerterefrekvensen
- Væske i lungene
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), betennelse i magesekken (gastritt)
- Betennelse i leveren (hepatitt), blokkering av gallegangene (kolestase)
- Hudsykdom med fortykkede områder med rød hud, ofte med sølvaktige avskallinger (psoriasis), hudlidelse i ansiktet hvor nesen og kinnene er unormalt røde (rosacea), alvorlig tilstand i huden som forårsaker røde, ofte kløende flekker, tilsvarende meslingutslett, som starter på armer/ben og noen ganger i ansiktet og på resten av kroppen (erythema multiforme), elveblest (kløende utslett med blemmer)
- Betennelse i musklene som forårsaker smerte eller stivhet (polymyalgia revmatika)

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1000 personer)

- Forbigående og reversibel ikke-infeksiøs betennelse i hinnen som beskytter hjernen og ryggmargen (aseptisk meningitt)
- En sykdom som forårsaker betennelse eller forstørrelse av lymfekjertlene (Kikuchi lymfadenitt)
- Syre i blodet produsert ved diabetes (diabetisk ketoacidose), redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen
- En forbigående betennelse i nervene som fører til smerter, svakhet og lammelse av armer og ben (Guillain-Barrés syndrom), tap av beskyttelseslaget som ligger rundt nervene (demyelinisering), en tilstand hvor musklene blir svake og lett slitne (myastenisk syndrom), betennelse i hjernen
- Betennelse på synsnerven som kan føre til fullstendig eller delvis synstap (optikusnevritt)
- Betennelse i blodårer
- Sår i tynntarmen
- Alvorlig hudavskalling som kan være dødelig (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom)
- Sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom), verkende muskler, muskelømheter eller muskelsvakhet som ikke er forårsaket av trening (myopati), betennelse i musklene (myositt), stivhet i muskler og ledd, muskeltremor (rhabdomyolyse)

- Nyrebetennelse, betennelse i blæren, tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull uriner, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerter eller trykk i nedre del av magen
- Mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)
- Cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Andre bivirkninger som har blitt rapportert med frekvensen ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- En tilstand der immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter, som kan forårsake ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfohistocytose)
- Avstøtning av transplanterte organer
- En samling av stoffskiftekomplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling, som kjennetegnes av høye nivåer av kalium og fosfat i blodet, og lavt nivå av kalsium i blodet (tumorlysesyndrom)
- En betennelsessykdom (sannsynligvis autoimmunt opphav) som påvirker øynene, huden og hinnen i ørene, hjernen og ryggmargen (Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom)
- Smerter, nummenhet, prikking eller svakhet i armer eller bein, blære- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, urininkontinens, vannlatingsvansker og forstoppelse (myelitt / transvers myelitt)
- Endringer i et område av huden og/eller rundt kjønnsorganene, som gir hud som er tørr, tynn, kløende og smertefull (lichen sclerosus eller annet lichenoid utslett)

Følgende bivirkninger er rapportert **med OPDIVO i kombinasjon med andre legemidler mot kreft** (frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkningene kan variere med kombinasjonen av legemidlene som blir gitt mot kreft):

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Infeksjon i øvre luftveier
- Redusert antall røde blodceller (som frakter oksygen), hvite blodceller (som er viktige i bekjempelsen av infeksjoner) eller blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere)
- For lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til tretthet eller vektøkning), for høy aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til rask puls, svetting og vekttap)
- Redusert appetitt, redusert kroppsvekt, reduserte nivåer av albumin i blodet høyt blodsukker (hyperglykemi) eller lavt blodsukker (hypoglykemi)
- Nervebetennelse (forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller sviende smerter i armer og ben), hodepine, svimmelhet, endret smakssans
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Kortpustethet (dyspné), hoste, unormal stemme (dysfoni)
- Diaré (vandig, løs eller bløt avføring), forstoppelse, oppkast, kvalme, magesmerter, munnsår og forkjølelsessår (stomatitt), fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- Hudutslett noen ganger med blemmer, kløe, smerter i hendene eller fotsålene, utslett eller rødhet i huden, kribling og ømhet som utvikler seg til symmetrisk rødhet, hevelse og smerte hovedsakelig i håndflaten og fotsålen (palmar-plantar-erytrodysestesisyndrom)
- Leddmerter (artragi), muskel- og skjelettsmerter, muskelkramper
- For mye protein i urinen
- Tretthet eller svakhet, feber, ødem (hevelse)

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- Alvorlig lungebetennelse (pneumoni), bronkitt, betennelse i øyet (konjunktivitt)
- Økt antall av enkelte hvite blodceller, redusert antall nøytrofiler, noe som kan gi feber
- Allergisk reaksjon, reaksjoner forbundet med infusjon av legemidlet
- Nedsatt utskillelse av hormoner produsert i binyrene (kjertlene som er plassert ovenfor nyrene), nedsatt aktivitet (hypopituitarisme) eller betennelse (hypofysitt) i hypofysen som er plassert på undersiden av hjernen, opphovning av skjoldbruskkjertelen, diabetes
- Dehydrering, reduserte nivåer av fosfat i blodet
- Følelse av nummenhet og kribling (parestesi)

- Hører en vedvarende lyd i øret når det ikke er noen lyd (tinnitus)
- Tåkesyn, tørre øyne
- Rask hjerterytme, unormal hjerterytme, betennelsessykdom i blodkar
- Dannelse av blodpropp i et blodkar (trombose)
- Betennelse i lungene (pneumonitt, som er kjennetegnet ved hosting og pustevansker), væske rundt lungene, blodpropp, neseblødning
- Betennelse i tarmene (kolitt), betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), munntørrehet, betennelse i magesekken (gastritt), munnsmerter, hemoroider
- Betennelse i leveren (hepatitt)
- Flekkete hudfargeforandringer (inkludert vitiligo), rødhet i huden, uvanlig hårtap eller tynnere hår, fargeforandring i håret, elveblest (kløende utslett), misfarging eller unormal pigmentering av huden (hyperpigmentering), tørr hud
- Leddbetennelse (artritt), muskelsvakhet, verkende muskler
- Nyresvikt (omfatter plutselig tap av nyrefunksjon)
- Smerter, brystmerter, frysninger
- Generell følelse av uvelhet (malaise)

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- Syre i blodet produsert ved diabetes (diabetisk ketoacidose)
- Økt nivå av syre i blodet
- En forbigående betennelse i nervene som fører til smerter, svakhet og lammelse av armer og bein (Guillain-Barrés syndrom), nerveskader som fører til nummenhet og svakhet (polynevropati), droppfot (fibularislammelse), nervebetennelse forårsaket av at kroppen angriper seg selv, som fører til nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter (autoimmun nevropati), muskelsvakhet og tretthet uten atrofi (myasthenia gravis eller myastenisk syndrom)
- Betennelse i hjernen
- Øyebetennelse (som fører til smerter og rødhet)
- Endringer i hjerterytmen eller hjerterefrekvensen, langsom hjerterytme, betennelse i hjertemuskel
- Hull i tarmen (tarmperforasjon), betennelse i tolvfingertarmen, brennende eller smertefull følelse i tungen (glossodini)
- Alvorlig hudavskalling som kan være dødelig (Stevens-Johnsons syndrom), hudsykdom med fortykkede områder med rød hud, ofte med sølvaktige avskallinger (psoriasis), alvorlig tilstand i huden som forårsaker røde, ofte kløende flekker, tilsvarende meslingutslett, som starter på armer og ben og noen ganger i ansiktet og på resten av kroppen (erythema multiforme), endringer i et område av huden og/eller rundt kjønnsorganene, som gir hud som er tørr, tynn, kløende og smertefull (annet lichenoid utslett)
- Muskelømheter eller muskelsvakhet som ikke er forårsaket av trening (myopati), betennelse i musklene (myositt), stivhet i muskler og ledd, betennelse i musklene som forårsaker smerte eller stivhet (polymyalgia revmatika), benskade i kjeven, unormal åpning mellom to kroppsdeler, f.eks. et organ eller et blodkar og en annen struktur (fistel)
- Nyrebetennelse, blærekatarr. Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen.

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1000 personer)

- Forbigående og reversibel ikke-infeksiøs betennelse i hinnen som beskytter hjernen og ryggmargen (aseptisk meningitt)
- Kroniske sykdommer forbundet med opphopning av betennelsesceller i ulike organer og vev, mest vanlig i lungene (sarkoidose)
- Redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen
- En gruppe metabolske komplikasjoner som forekommer etter kreftbehandling, som karakteriseres av høyt nivå av kalium og fosfat i blodet og lavt nivå av kalsium i blodet (tumorlysesyndrom)
- En betennelsessykdom (sannsynligvis autoimmunt opphav) som påvirker øynene, huden og hinnen i ørene, hjernen og ryggmargen (Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom)
- Betennelse på synsnerven som kan føre til fullstendig eller delvis synstap (optikusnevritt)

- Betennelse i nervene
- Smerter, nummenhet, prikking eller svakhet i armer eller bein, blære- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, urininkontinens, vannlatingsvansker og forstoppelse (myelitt / transvers myelitt)
- Alvorlig hudavskalling som kan være dødelig (toksisk epidermal nekrolyse), endringer i et område av huden og/eller rundt kjønnsorganene, som gir hud som er tørr, tynn, kløende og smertefull (lichen sclerosus)
- Kronisk sykdom i leddene (spondylartropati), sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom), muskelspasmer (rbdomyolyse)
- Mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)
- Cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Andre bivirkninger som har blitt rapportert med frekvensen ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- En tilstand der immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter, som kan forårsake ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfohistiocytose)
- Avstøtning av transplanterte organer
- Betennelse i hjerteposen og væskeansamling rundt hjertet (perikardielle lidelser)

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av bivirkningene som er angitt ovenfor. Ikke prøv å behandle symptomene på egen hånd med andre legemidler.

Forandringer i prøveresultater

OPDIVO alene eller i kombinasjon kan forårsake forandringer i resultatene av prøver som legen utfører. Disse inkluderer:

- Unormale leverfunksjonstester (økte mengder av leverenzymerne aspartat-aminotransferase, alanin-aminotransferase, gamma-glutamyltransferase eller alkalisk fosfatase i blodet, høyere blodnivåer av avfallsproduktet bilirubin)
- Unormale nyrefunksjonstester (økt mengde kreatinin i blodet)
- Økt nivå av enzymet som bryter ned fett og av enzymet som bryter ned stivelse.
- Økt eller redusert mengde kalsium eller kalium
- Økt eller redusert nivå av magnesium eller natrium i blodet
- Økt mengde hormoner som stimulerer skjoldbruskkjertelen
- Økt nivå av triglyserider i blodet
- Økt nivå av kolesterol i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer OPDIVO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved kontrollert romtemperatur opptil 25 °C i rombelysning i opptil 48 timer.

Ikke spar på rester av infusjonsoppløsningen til senere bruk. Ubrukt legemiddel eller avfall bør kastes i henhold til lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av OPDIVO

- Virkestoff er nivolumab.

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg nivolumab.

Hvert hetteglass inneholder enten 40 mg (i 4 ml), 100 mg (i 10 ml), 120 mg (i 12 ml) eller 240 mg (i 24 ml) nivolumab.

- Andre innholdsstoffer er natriumsitratdihydrat, natriumklorid (se avsnitt 2 “OPDIVO inneholder natrium”), mannitol (E421), pentetsyre, polysorbat 80 (E433), natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan OPDIVO ser ut og innholdet i pakningen

OPDIVO konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske og kan inneholde noen få mindre partikler.

Er tilgjengelig i pakninger på 1 hetteglass med 4 ml, 1 hetteglass med 10 ml, 1 hetteglass med 12 ml eller 1 hetteglass med 24 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tilvirker

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tilberedning og administrering av OPDIVO

Tilberedning skal gjøres av trent personell i henhold til regler for god praksis, særlig med hensyn til aseptikk.

Beregning av dosen

Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med OPDIVO konsentrat for å få den totale dosen pasienten skal ha.

Nivolumab som monoterapi

Den forskrevne dosen til voksne er 240 mg eller 480 mg gitt uavhengig av kroppsvekt, avhengig av indikasjon.

Melanom (avansert eller adjuvant behandling) hos ungdom. Den forskrevne dosen for ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, er 240 mg eller 480 mg. For ungdom som er 12 år og eldre og veier under 50 kg, er den forskrevne dosen gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den forskrevne dosen.

- Den **totale nivolumabdosen** i mg = pasientens vekt i kg x forskrevet dose i mg/kg.
- **Volumet av OPDIVO-konsentratet** som skal til for å klargjøre dosen (ml) = totaldosen av nivolumab i mg, delt på 10 (styrken på OPDIVO-konsentratet er 10 mg/ml).

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab

Den **forskrevne dosen** for pasienten er gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den forskrevne dosen (se over).

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved malignt pleuralt mesoteliom

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved fremskreden kolorektal kreft

Den forskrevne dosen til pasienten kan beregnes ut fra kroppsvekt (3 mg/kg) eller 240 mg kan gis uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved fremskreden kreft i spiserøret

Den forskrevne dosen til pasienten kan beregnes ut fra kroppsvekt (3 mg/kg) eller 360 mg kan gis uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved inoperabel eller fremskreden leverkreft

Den forskrevne dosen til pasienten er basert på kroppsvekt (1 mg/kg).

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved operabel ikke-småcellet lungekreft

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved fremskreden kreft i spiserøret

Den forskrevne dosen til pasienten er 240 mg eller 480 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg eller 240 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

Den forskrevne dosen til pasienten er 240 mg eller 480 mg nivolumab uavhengig av kroppsvekt.

Tilberedning av infusjonsvæsken

Sørg for aseptisk håndtering ved tilberedning av infusjonsvæsken.

OPDIVO kan brukes ved intravenøs administrasjon enten:

- **uten fortynning**, etter overføring til en infusjonsbeholder ved hjelp av en hensiktsmessig steril sprøyte,
- eller
- **etter fortynning** i henhold til følgende instruksjoner:
 - den endelige infusjonskonsentrasjonen bør være mellom 1 og 10 mg/ml
 - det endelige infusjonsvolumet må ikke overskride 160 ml. For pasienter som veier mindre enn 40 kg, må det endelige infusjonsvolumet ikke overskride 4 ml/kg kroppsvekt.
- OPDIVO konsentratet kan fortynnes enten med:
 - natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller
 - glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

TRINN 1

- Inspiser OPDIVO konsentratet for partikler og misfarging. Hetteglasset skal ikke ristes. OPDIVO konsentrat er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske. Kast hetteglasset dersom oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder småpartikler andre enn noen få gjennomskinnelige til hvite partikler.
- Trekk opp det nødvendige volum av OPDIVO konsentratet med en passende steril sprøyte.

TRINN 2

- Overfør konsentratet til en steril, lufttom glassflaske eller infusjonsbeholder (PVC eller polyolefin).
- Hvis nødvendig, fortynn med påkrevet volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. For å forenkle tilberedningen, kan konsentratet også overføres direkte til en ferdigfylt pose som inneholder et passende volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Bland infusjonsvæsken ved forsiktig manuell rotasjon. Skal ikke ristes.

Administrering

OPDIVO infusjonsvæske skal ikke administreres som en rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Administrer OPDIVO infusjonsvæske **intravenøst i løpet av en periode på 30 eller 60 minutter, avhengig av dosen og indikasjonen.**

OPDIVO infusjonsvæske skal ikke infunderes samtidig og i samme infusjonslinje som andre legemidler. Bruk en egen linje for infusjonen.

Bruk et infusjonssett og et in-line, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom).

OPDIVO infusjonsvæske er forlikelig med:

- PVC-beholdere
- Polyolefin-beholdere
- Glassflasker
- PVC infusjonssett
- In-line filtre med polyetersulfonmembraner med porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom

Skyll linjen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning etter avsluttet administrering av nivolumabdosen.

Oppbevaringsbetingelser og holdbarhet

Uåpnet hetteglass

OPDIVO skal **oppbevares i kjøleskap** (2 °C til 8 °C). Hetteglassene skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. OPDIVO skal ikke fryses.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved kontrollert romtemperatur opptil 25 °C i rombelysning i opptil 48 timer.

Bruk ikke OPDIVO etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

OPDIVO infusjonsvæske

Kjemisk og fysikalsk stabilitet for ferdig tilberedt infusjonsvæske er vist å være som følgende (tiden inkluderer administrering):

Tilberedning av infusjonen	Kjemisk og fysikalsk stabilitet for ferdig tilberedt infusjonsvæske	
	Oppbevaring ved 2 °C - 8 °C beskyttet mot lys	Oppbevaring i romtemperatur (≤ 25 °C) og rombelysning.
Ufortynnet eller fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning	30 dager	24 timer (av totalt 30 dagers oppbevaring)
Fortynnet med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning	7 dager	8 timer (av totalt 7 dagers oppbevaring)

Av mikrobiologiske hensyn skal ferdig tilberedt infusjonsvæske, uavhengig av fortynningsvæske, brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og betingelsene brukerens ansvar og skal normalt ikke være lengre enn 7 dager ved 2 °C - 8 °C eller 8 timer (av de totalt 7 oppbevaringsdagene) ved romtemperatur (≤ 25 °C). Aseptisk håndtering skal sikres under tilberedning av infusjonen.

Avfall

Ubrukt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

OPDIVO 600 mg injeksjonsvæske, oppløsning nivolumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har med deg pasientkortet mens du er under behandling.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva OPDIVO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker OPDIVO
3. Hvordan du bruker OPDIVO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer OPDIVO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva OPDIVO er og hva det brukes mot

OPDIVO er et legemiddel som brukes til å behandle:

- fremskredent melanom (en type hudkreft) hos voksne
- melanom etter fullstendig kirurgisk fjerning hos voksne (behandling etter operasjon kalles adjuvant behandling)
- fremskreden ikke-småcellet lungekreft (en type lungekreft) hos voksne
- fremskredent nyrecellekarsinom (en type nyrekreft) hos voksne
- fremskreden kreft i hode og hals hos voksne
- fremskredent urotelialt karsinom (kreft i blære og urinveier) hos voksne
- urotelialt karsinom etter at kreften er fullstendig fjernet hos voksne
- fremskreden kolorektal kreft (kreft i tykktarmen eller endetarmen) hos voksne
- fremskreden spiserørskreft hos voksne.
- kreft i spiserøret eller overgangen mellom spiserør og magesekk hos voksne, hvor det er gjenværende sykdom etter kjemostrålebehandling etterfulgt av kirurgi.
- fremskredent adenokarsinom i magesekken, overgangen mellom spiserøret og magesekken eller i spiserøret (mage- eller spiserørskreft) hos voksne.

Det inneholder virkestoffet nivolumab som er et humant monoklonalt antistoff. Antistoff er en type protein som er laget for å gjenkjenne og feste seg til en spesifikk målsubstans i kroppen.

Nivolumab fester seg til et målprotein som kalles programmert celledød-1-reseptor (PD-1). PD-1 kan 'slå av' aktiviteten til T-celler (en type hvite blodceller som er en del av immunsystemet, kroppens naturlige forsvar). Ved å feste seg til PD-1, blokkerer nivolumab aktiviteten til PD-1 og forhindrer at det 'slår av' T-cellene. Dette bidrar til å øke aktiviteten mot kreftcellene i melanom, lunge, nyre, hode og hals, blære, tykktarm, endetarm, magesekk, spiserør eller den gastrosofageale overgangen.

OPDIVO kan gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft. Det er viktig at du også leser pakningsvedleggene for disse legemidlene. Kontakt lege dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du bruker OPDIVO

Bruk ikke OPDIVO

- dersom du er **allergisk** overfor nivolumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 "Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon"). **Snakk med lege** hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker OPDIVO da det kan forårsake:

- **Problemer med hjertet** som endring i rytmen eller hastigheten av hjerteslagene eller en unormal hjerterytme.
- **Problemer med lungene** som pustevansker eller hoste. Dette kan være tegn på betennelse i lungene (lungebetennelse eller interstitiell lungesykdom).
- **Diaré** (vandig, løs eller bløt avføring) eller andre symptomer på **betennelse i tarmene** (kolitt), som magesmerter og slim eller blod i avføring.
- **Betennelse i leveren (hepatitt)**. Tegn og symptomer på hepatitt kan inkludere unormale leverfunksjonstester, gulfarging av øyne eller huden (gulsott), smerter på høyre side i mageregionen eller tretthet.
- **Betennelse eller problemer med nyrene**. Tegn og symptomer kan inkludere unormale nyrefunksjonstester eller redusert mengde urin.
- **Problemer med de hormonproduserende kjertlene** (inkludert hypofysen, skjoldbruskkjertelen, biskjoldbruskkjertelen og binyrene) som kan påvirke hvordan disse kjertlene fungerer. Tegn og symptomer på at kjertlene dine ikke fungerer riktig kan inkludere utmattelse (fatigue), vektendringer eller hodepine, nedsatt nivå av kalsium i blodet og synsforstyrrelser.
- **Diabetes** inkludert alvorlige, noen ganger livstruende problemer på grunn av syre i blodet produsert ved diabetes (diabetisk ketoacidose). Symptomer kan inkludere å være mer sulten eller tørst enn vanlig, behov for å tisse oftere, redusert vekt, tretthet eller ha problemer med å tenke klart, søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din, kvalme eller oppkast, magesmerter og dyp eller rask pust.
- **Betennelse i huden** som kan føre til alvorlig hudreaksjon (kjent som toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom). Tegn og symptomer på alvorlig hudreaksjon kan omfatte utslett, kløe og hudavskalling (kan være dødelig).
- **Betennelse i musklene**, som myokarditt (betennelse i hjertemuskelen), myositt (betennelse i musklene) og rabdomyolyse (stivhet i muskler og ledd, muskelkramper). Tegn og symptomer kan omfatte muskelsmerter, stivhet, svakhet, brystsmerter eller kraftig utmattelse (fatigue).
- **Avstøtning av transplanterte organer.**
- **Transplantat-mot-vert-sykdom.**
- **Hemofagocytisk lymfohistiocytose**. En sjelden sykdom hvor immunsystemet lager for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter. Symptomer kan være forstørret lever og/eller milt, hudutslett, forstørrede lymfeknuter, pusteproblemer, at man lett får blåmerker, unormal nyrefunksjon og hjerteproblemer.

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av disse tegnene eller symptomene eller dersom de blir verre. **Ikke prøv å behandle symptomene på egen hånd med andre legemidler.** Legen kan:

- gi deg andre legemidler for å forhindre komplikasjoner og redusere symptomene dine
- holde tilbake den neste dosen av OPDIVO
- eller stoppe behandlingen med OPDIVO helt.

Vær oppmerksom på at disse tegnene og symptomene **noen ganger kan være forsinket**, og kan utvikle seg uker eller måneder etter din siste dose. Legen vil sjekke din generelle helse før behandlingen. Det vil også bli tatt **blodprøver** under behandlingen.

Sjekk med lege eller sykepleier før du får OPDIVO dersom:

- du har en **autoimmun sykdom** (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler)
- du har **melanom i øyet**
- du tidligere har fått ipilimumab, et annet legemiddel for behandling av melanom, og fikk **alvorlige bivirkninger** av det legemidlet

- du har blitt fortalt at **kreften har spredt seg til hjernen**
- du har en sykehistorie med **betennelse i lungene**
- du bruker/har brukt **legemidler som nedsetter immunsystemet**.

OPDIVO virker på immunsystemet ditt. Det kan føre til betennelse i deler av kroppen din. Risikoen for disse bivirkningene kan være høyere dersom du allerede har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler). Du kan også oppleve hyppig oppblussing av den autoimmune sykdommen din, som i de fleste tilfeller er av mild karakter.

Komplikasjoner av stamcelletransplantasjon som bruker stamceller fra donor (allogen) etter behandling med OPDIVO. Disse komplikasjonene kan være alvorlige og kan føre til død. Helsepersonell vil observere deg for tegn på komplikasjoner dersom du har en allogen stamcelletransplantasjon.

Barn og ungdom

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og OPDIVO

Før du får OPDIVO, fortell legen om du tar noen legemidler som nedsetter immunsystemet, slik som kortikosteroider, siden disse legemidlene kan påvirke effekten av OPDIVO. Når du behandles med OPDIVO kan legen likevel gi deg kortikosteroider for å redusere mulige bivirkninger du kan ha under behandlingen, men dette vil ikke påvirke effekten av legemidlet.

Snakk med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. **Ikke ta noen andre legemidler** under behandlingen uten å snakke med lege først.

Graviditet og amming

Snakk med lege dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Du må ikke bruke OPDIVO hvis du er gravid med mindre legen sier du skal bruke det. Effekten av OPDIVO hos gravide kvinner er ikke kjent, men det er mulig at virkestoffet, nivolumab, kan skade en ufødt baby.

- Du må bruke **sikker prevensjon** mens du blir behandlet med OPDIVO og i minst 5 måneder etter siste dose med OPDIVO, hvis du er en kvinne som kan bli gravid.
- Dersom du blir gravid mens du bruker OPDIVO, **må du fortelle det til legen**.

Det er ikke kjent om OPDIVO går over i morsmelk. En risiko for spedbarnet som ammes kan ikke utelukkes. **Spør legen** om du kan amme under eller etter behandling med OPDIVO.

Kjøring og bruk av maskiner

OPDIVO eller OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vis imidlertid forsiktighet under disse aktivitetene inntil du er sikker på at OPDIVO ikke påvirker deg negativt.

OPDIVO inneholder polysorbat 80 (E433)

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg polysorbat 80 i hvert 5 ml hetteglass. Dette tilsvarer 5 mg/10 ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen din hvis du har kjente allergier.

Du vil også finne nøkkelinformasjonen fra dette pakningsvedlegget i pasientkortet du har fått tildelt av legen. Det er viktig at du tar vare på pasientkortet og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

3. Hvordan du bruker OPDIVO

Hvor mye OPDIVO som gis

Når OPDIVO gis alene som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon), er den anbefalte dosen enten 600 mg gitt hver 2. uke eller 1 200 mg gitt hver 4. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av hudkreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO gitt som en infusjon inn i en vene 1 mg nivolumab per kg kroppsvekt for de 4 første dosene (kombinasjonsfase). Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO gitt som en injeksjon under huden 600 mg gitt hver 2. uke eller 1 200 mg gitt hver 4. uke (monoterapifase).

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av fremskreden nyrekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO gitt som en infusjon inn i en vene 3 mg nivolumab per kg kroppsvekt for de 4 første dosene (kombinasjonsfase). Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO gitt som en injeksjon under huden 600 mg gitt hver 2. uke eller 1 200 mg gitt hver 4. uke (monoterapifase).

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av fremskreden tykktarms- eller endetarmskreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO gitt som en infusjon inn i en vene 3 mg nivolumab per kg kroppsvekt eller 240 mg for de 4 første dosene (kombinasjonsfase), avhengig av behandlingen. Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO gitt som en injeksjon under huden 600 mg gitt hver 2. uke eller 1 200 mg hver 4. uke (monoterapifase), avhengig av behandlingen.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskreden kreft i spiserøret, er den anbefalte dosen av OPDIVO 600 mg hver 2. uke eller 1 200 mg hver 4. uke gitt som en injeksjon under huden.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskredent adenokarsinom i magesekken, overgangen mellom spiserøret og magesekken eller i spiserøret, er den anbefalte dosen av OPDIVO 600 mg hver 2. uke gitt som en injeksjon under huden.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av urotelialt karsinom, er den anbefalte dosen av OPDIVO gitt som infusjon i en vene 360 mg nivolumab hver 3. uke i opptil 6 sykluser (kombinasjonsfase). Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO gitt som en injeksjon under huden enten 600 mg gitt hver 2. uke **eller** 1 200 mg gitt hver 4. uke (monoterapifase).

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kabozantinib for behandling av fremskreden nyrekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 600 mg gitt hver 2. uke eller 1 200 mg gitt hver 4. uke gitt som en injeksjon under huden.

Hvordan OPDIVO gis

Du vil få OPDIVO under tilsyn av en erfaren lege. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med OPDIVO for å oppnå dosen du trenger.

Du vil få OPDIVO som en injeksjon under huden på magen eller låret over en periode på 3 til 5 minutter, hver 2. uke eller 4. uke, avhengig av dosen du får. Behandlingen med OPDIVO vil fortsette så lenge du har nytte av det eller inntil du ikke lenger tolererer behandlingen.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av hudkreft, fremskreden nyrekreft eller fremskreden tykktarms- eller endetarmskreft vil du få de 4 første dosene (kombinasjonsfase) som en infusjon over en periode på 30 minutter hver 3. uke. Deretter vil det gis som en injeksjon under huden på magen eller låret over en periode på 3 eller 5 minutter hver 2. eller 4. uke, avhengig av hvilken dose du får (monoterapifase).

Når OPDIVO gis som en injeksjon under huden på magen eller låret i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskreden kreft i spiserøret, vil det gis over en periode på 3 til 5 minutter hver 2. uke eller hver 4. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Når OPDIVO gis som en injeksjon under huden på magen eller låret i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskreden adenokarsinom i spiserøret, vil det gis over en periode på 3 til 5 minutter hver 2. uke.

Når OPDIVO gis som en injeksjon under huden på magen eller låret i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av urotelialt karsinom, vil det gis over en periode på 3 til 5 minutter hver 2. uke eller hver 4. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Når OPDIVO gis som en injeksjon under huden på magen eller låret i kombinasjon med kabozantinib, vil det gis over en periode på 3 til 5 minutter hver 2. uke eller hver 4. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Dersom du har glemt å ta OPDIVO

Det er svært viktig for deg at du møter opp til alle avtalene for å få OPDIVO. Hvis du går glipp av en avtale, spør legen om når du kan få neste dose.

Dersom du avbryter behandling med OPDIVO

Ved å avbryte behandlingen, kan effekten av legemidlet stoppe. Ikke avbryt behandlingen med OPDIVO uten at du har diskutert det med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om din behandling eller bruken av dette legemidlet.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, vil du først få OPDIVO etterfulgt av det andre legemidlet.

Se pakningsvedlegget til disse andre legemidlene for å forstå bruken av disse legemidlene. Spør lege dersom du har spørsmål om dem.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere disse med deg og forklare risiko og fordeler med behandlingen.

Vær oppmerksom på viktige symptomer ved betennelse. OPDIVO virker på immunsystemet ditt og kan forårsake betennelse i deler av kroppen din. Betennelse kan føre til alvorlig skade i kroppen din. Noen betennelsestilstander kan være livstruende og trenge behandling eller avslutning av behandling med OPDIVO.

Følgende bivirkninger er rapportert **med kun OPDIVO**:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Infeksjon i øvre luftveier
- Redusert antall røde blodceller (som frakter oksygen), hvite blodceller (viktige i bekjempelsen av infeksjoner) eller blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere)
- Redusert appetitt, høyt blodsukker (hyperglykemi)
- Hodepine
- Kortpustethet (dyspné), hoste
- Diaré (vandig, løs eller bløt avføring), oppkast, kvalme, magesmerter, forstoppelse
- Hudutslett, noen ganger med blemmer, kløe
- Smerter i muskler og skjelett, leddsmerter (artralgi)
- Trethet eller svakhet, feber

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- Alvorlig lungebetennelse (pneumoni), bronkitt
- Reaksjoner forbundet med infusjon av legemidlet, allergisk reaksjon (inkludert livstruende allergiske reaksjoner)

- For lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til tretthet eller vektøkning), for høy aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til rask puls, svetting og vekttap), opphovning av skjoldbruskkjertelen
- Dehydrering, redusert kroppsvekt, lavt blodsukker (hypoglykemi)
- Nervebetennelse (som fører til nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben), svimmelhet
- Tåkesyn, tørre øyne
- Rask hjerterytme, unormal hjerterytme
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Betennelse i lungene (pneumonitt, som er kjennetegnet ved hoste og pustevansker), væske rundt lungene
- Betennelse i tarmene (kolitt), sår i munnen og forkjølelsessår (stomatitt), munntørrehet
- Flekkete hudfargeforandringer (vitiligo), tørr hud, rødhet i huden, uvanlig hårtap eller tynnere hår
- Betennelse i leddene (artritt)
- Nyresvikt (omfatter plutselig tap av nyrefunksjon)
- Smerter, brystsmerter, ødem (hevelser)
- Reaksjoner på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- Økt antall av enkelte hvite blodceller
- Kroniske sykdommer forbundet med opphopning av betennelsesceller i ulike organer og vev, mest vanlig i lungene (sarkoidose)
- Nedsatt utskillelse av hormoner produsert i binyrene (kjertlene som er plassert ovenfor nyrene), nedsatt aktivitet (hypopituitarisme) eller betennelse (hypofysitt) i hypofysen som er plassert på undersiden av hjernen, diabetes
- Forhøyet syrenivå i blodet (metabolsk acidose)
- Nerveskader som fører til nummenhet og svakhet (polyneuropati), betennelse i nervene fordi kroppen angriper seg selv, noe som forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller en brennende smerte (autoimmun neuropati)
- Betennelse i øyet (som fører til smerter og rødhet)
- Betennelse i hjertemuskelen, betennelse i hjerteposen og væskeansamling rundt hjertet (perikardielle lidelser), endringer i hjerterytmen eller hjerterefrekvensen
- Væske i lungene
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), betennelse i magesekken (gastritt)
- Betennelse i leveren (hepatitt), blokkering av gallegangene (kolestase)
- Hudsykdom med fortykkede områder med rød hud, ofte med sølvaktige avskallinger (psoriasis), alvorlig tilstand i huden som forårsaker røde, ofte kløende flekker, tilsvarende meslingutslett, som starter på armer/ben og noen ganger i ansiktet og på resten av kroppen (erythema multiforme), elveblest (kløende utslett med blemmer)
- Betennelse i musklene som forårsaker smerte eller stivhet (polymyalgia revmatika)

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer)

- Forbigående og reversibel ikke-infeksiøs betennelse i hinnen som beskytter hjernen og ryggmargen (aseptisk meningitt)
- En sykdom som forårsaker betennelse eller forstørrelse av lymfekjertlene (Kikuchi lymfadenitt)
- Syre i blodet produsert ved diabetes (diabetisk ketoacidose), redusert funksjon i skjoldbruskkjertelen
- En forbigående betennelse i nervene som fører til smerter, svakhet og lammelse av armer og ben (Guillain-Barrés syndrom), tap av beskyttelseslaget som ligger rundt nervene (demyelinisering), en tilstand hvor musklene blir svake og lett slitne (myastenisk syndrom), betennelse i hjernen
- Betennelse på synsnerven som kan føre til fullstendig eller delvis synstap (optikusnevritt)
- Betennelse i blodårer
- Sår i tynntarmen
- Alvorlig hudavskalling som kan være dødelig (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom)

- Sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom), verkende muskler, muskelømheter eller muskelsvakhet som ikke er forårsaket av trening (myopati), betennelse i musklene (myositt), stivhet i muskler og ledd, muskelkramper (rabdomyolyse)
- Nyrebetennelse, betennelse i blæren, tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerter eller trykk i nedre del av magen
- Mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)
- Cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Andre bivirkninger som har blitt rapportert med frekvensen ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- En tilstand der immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter, som kan forårsake ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfohistiocytose)
- Avstøtning av transplanterte organer
- En samling av stoffskiftekomplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling, som kjennetegnes av høye nivåer av kalium og fosfat i blodet, og lavt nivå av kalsium i blodet (tumorlysesyndrom)
- En betennelsessykdom (sannsynligvis autoimmunt opphav) som påvirker øynene, huden og hinnen i ørene, hjernen og ryggmargen (Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom)
- Smerter, nummenhet, prikking eller svakhet i armer eller bein, blære- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, urininkontinens, vannlatingsvansker og forstoppelse (myelitt / transvers myelitt)
- Endringer i et område av huden og/eller rundt kjønnsorganene, som gir hud som er tørr, tynn, kløende og smertefull (lichen sclerosus eller annet lichenoid utslett)

Følgende bivirkninger er rapportert **med OPDIVO i kombinasjon med andre legemidler mot kreft** (frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkningene kan variere med kombinasjonen av legemidlene som blir gitt mot kreft):

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Infeksjon i øvre luftveier
- Redusert antall røde blodceller (som frakter oksygen), hvite blodceller (viktige i bekjempelsen av infeksjoner) eller blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere)
- For lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til tretthet eller vektøkning), for høy aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til rask puls, svetting og vekttap)
- Redusert appetitt, redusert kroppsvekt, reduserte nivåer av albumin i blodet høyt blodsukker (hyperglykemi) eller lavt blodsukker (hypoglykemi)
- Nervebetennelse (forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller sviende smerter i armer og ben), hodepine, svimmelhet, endret smakssans
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Kortpustethet (dyspné), hoste, unormal stemme (dysfoni)
- Diaré (vandig, løs eller bløt avføring), forstoppelse, oppkast, kvalme, magesmerter, munnsår og forkjølelsessår (stomatitt), fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- Hudutslett noen ganger med blemmer, kløe, smerter i hendene eller fotsålene, utslett eller rødhet i huden, kribling og ømhet som utvikler seg til symmetrisk rødhet, hevelse og smerte hovedsakelig i håndflaten og fotsålen (palmar-plantar-erytrodysestesisyndrom)
- Leddsmerter (artralg), muskel- og skjelettsmerter, muskelkramper
- For mye protein i urinen
- Tretthet eller svakhet, feber, ødem (hevelse)

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- Alvorlig lungebetennelse (pneumoni), bronkitt, betennelse i øyet (konjunktivitt)
- Økt antall av enkelte hvite blodceller, redusert antall nøytrofiler, noe som kan gi feber
- Allergisk reaksjon, reaksjoner forbundet med infusjon av legemidlet

- Nedsatt utskillelse av hormoner produsert i binyrene (kjertlene som er plassert ovenfor nyrene), nedsatt aktivitet (hypopituitarisme) eller betennelse (hypofysitt) i hypofysen som er plassert på undersiden av hjernen, opphovning av skjoldbruskkjertelen, diabetes
- Dehydrering, reduserte nivåer av fosfat i blodet
- Følelse av nummenhet og kribling (parestesi)
- Hører en vedvarende lyd i øret når det ikke er noen lyd (tinnitus)
- Tåkesyn, tørre øyne
- Rask hjerterytme, unormal hjerterytme, betennelsessykdom i blodkar
- Dannelse av blodpropp i et blodkar (trombose)
- Betennelse i lungene (pneumonitt, som er kjennetegnet ved hosting og pustevansker), væske rundt lungene, blodpropp, neseblødning
- Betennelse i tarmene (kolitt), betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), munntørrehet, betennelse i magesekken (gastritt), munnsmerter, hemoroider
- Betennelse i leveren (hepatitt)
- Flekkete hudfargeforandringer (inkludert vitiligo), rødhet i huden, uvanlig hårtap eller tynnere hår, fargeforandring i håret, elveblest (kløende utslett), misfarging eller unormal pigmentering av huden (hyperpigmentering), tørr hud
- Leddbetennelse (artritt), muskelsvakhet, verkende muskler
- Nyresvikt (omfatter plutselig tap av nyrefunksjon)
- Smerter, brystmerter, frysninger
- Generell følelse av uvelhet (malaise)

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- Syre i blodet produsert ved diabetes (diabetisk ketoacidose)
- Økt nivå av syre i blodet
- En forbigående betennelse i nervene som fører til smerter, svakhet og lammelse av armer og bein (Guillain-Barrés syndrom), nerveskader som fører til nummenhet og svakhet (polynevropati), droppfoot (fibularislammelse), nervebetennelse forårsaket av at kroppen angriper seg selv, som fører til nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter (autoimmun nevropati), muskelsvakhet og tretthet uten atrofi (myasthenia gravis eller myastenisk syndrom), betennelse i hjernen
- Betennelse i øyet (som fører til smerter og rødhet)
- Endringer i hjerterytmen eller hjerterefrekvensen, langsam hjerterytme, betennelse i hjertemuskelen
- Hull i tarmen (tarmperforasjon), betennelse i tolvfingertarmen, brennende eller smertefull følelse i tungen (glossodynii)
- Alvorlig hudavskalling som kan være dødelig (Stevens-Johnsons syndrom), hudsykdom med fortykkede områder med rød hud, ofte med sølvaktige avskallinger (psoriasis), alvorlig tilstand i huden som forårsaker røde, ofte kløende flekker, tilsvarende meslingutslett, som starter på armer og ben og noen ganger i ansiktet og på resten av kroppen (erythema multiforme), endringer i et område av huden og/eller rundt kjønnsorganene, som gir hud som er tørr, tynn, kløende og smertefull (annet lichenoid utslett)
- Muskelømheter eller muskelsvakhet som ikke er forårsaket av trening (myopati), betennelse i musklene (myositt), stivhet i muskler og ledd, betennelse i musklene som forårsaker smerte eller stivhet (polymyalgia revmatika), benskade i kjeven, unormal åpning mellom to kroppsdelar, f.eks. et organ eller et blodkar og en annen struktur (fistel)
- Nyrebetennelse, blærekatarr. Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen.

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer)

- Forbigående og reversibel ikke-infeksiøs betennelse i hinnen som beskytter hjernen og ryggmargen (aseptisk meningitt)
- Kroniske sykdommer forbundet med opphopning av betennelsesceller i ulike organer og vev, mest vanlig i lungene (sarkoidose)
- Redusert funksjon i skjoldbruskkjertelen

- En gruppe metabolske komplikasjoner som forekommer etter kreftbehandling, som karakteriseres av høyt nivå av kalium og fosfat i blodet og lavt nivå av kalsium i blodet (tumorlysesyndrom)
- En betennelsessykdom (sannsynligvis autoimmunt opphav) som påvirker øynene, huden og hennene i ørene, hjernen og ryggmargen (Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom)
- Betennelse på synsnerven som kan føre til fullstendig eller delvis synstap (optikusnevritt)
- Betennelse i nervene
- Smerter, nummenhet, prikking eller svakhet i armer eller bein, blære- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, urininkontinens, vannlatingsvansker og forstoppelse (myelitt / transvers myelitt)
- Alvorlig hudavskalling som kan være dødelig (toksisk epidermal nekrolyse), endringer i et område av huden og/eller rundt kjønnsorganene, som gir hud som er tørr, tynn, kløende og smertefull (lichen sclerosus)
- Kronisk sykdom i leddene (spondylartropati), sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom), muskelspasmer (rabdomyolyse)
- Mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)
- Cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Andre bivirkninger som har blitt rapportert med frekvensen ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- En tilstand der immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter, som kan forårsake ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfohistiocytose)
- Avstøtning av transplanterte organer
- Betennelse i hjerteposen og væskeansamling rundt hjertet (perikardielle lidelser)

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av bivirkningene som er angitt ovenfor. Ikke prøv å behandle symptomene på egen hånd med andre legemidler.

Forandringer i prøveresultater

OPDIVO alene eller i kombinasjon kan forårsake forandringer i resultatene av prøver som legen utfører. Disse inkluderer:

- Unormale leverfunksjonstester (økte mengder av leverenzymene aspartat-aminotransferase, alanin-aminotransferase, gamma-glutamyltransferase eller alkalisk fosfatase i blodet, høyere blodnivåer av avfallsproduktet bilirubin)
- Unormale nyrefunksjonstester (økt mengde kreatinin i blodet)
- Økt nivå av enzymet som bryter ned fett og av enzymet som bryter ned stivelse.
- Økt eller redusert mengde kalsium eller kalium
- Økt eller redusert nivå av magnesium eller natrium i blodet
- Økt mengde hormoner som stimulerer skjoldbruskkjertelen
- Økt nivå av triglyserider i blodet
- Økt nivå av kolesterol i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer OPDIVO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Ikke spar på rester av injeksjonsoppløsningen til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av OPDIVO

- Virkestoff er nivolumab.

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 120 mg nivolumab.

Hvert hetteglass inneholder 600 mg (i 5 ml) nivolumab.

Andre innholdsstoffer er rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, pentetsyre, polysorbat 80 (E433), metionin og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «OPDIVO inneholder polysorbat 80 (E433)»).

Hvordan OPDIVO ser ut og innholdet i pakningen

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske og kan inneholde noen få mindre partikler.

Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 hetteglass med 5 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

Tilvirker

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For å hindre feilmedisinering er det viktig å sjekke hetteglassetikettene for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan formulering) og dose gis til pasienten som foreskrevet.

Tilberedning og administrering av OPDIVO

Tilberedning skal gjøres av trent personell i henhold til regler for god praksis, særlig med hensyn til aseptikk.

Beregning av dosen

Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med OPDIVO for å få den totale dosen pasienten skal ha.

Nivolumab som monoterapi

Den forskrevne dosen til pasienten er 600 mg eller 1 200 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved fremskreden kreft i spiserøret

Den forskrevne dosen til pasienten er 600 mg eller 1200 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved adenokarsinom i ventrikel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus

Den forskrevne dosen til pasienten er 600 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

Den forskrevne dosen til pasienten er 600 mg eller 1200 mg nivolumab uavhengig av kroppsvekt.

Tilberedning av injeksjonen

- Inspiser hetteglasset med OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning for partikler eller misfarging. Hetteglasset skal ikke ristes. OPDIVO konsentrat skal være en klar til opaliserende, fargeløs til gul væske. Kast hetteglasset dersom oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder småpartikler andre enn noen få gjennomskinnelige til hvite partikler.
- La hetteglasset eller hetteglassene (avhengig av den foreskrevne dosen) oppnå romtemperatur.
- Trekk opp det nødvendige volumet av OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning med en passende steril sprøyte og overføringskanyle.

Administrering

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning skal ikke gis intravenøst.

Administrer OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning subkutan via en 23 G-25 G kanyle eller subkutan administrasjonssett (f.eks. vinge/butterfly) **over en periode på 3 til 5 minutter** inn i det subkutane vevet i abdomen eller låret.

Veksle mellom injeksjonssted for påfølgende injeksjoner. Ikke injiser inn i områder der huden er øm, rød eller har blåmerker, eller områder der det er arr eller føflekker. Hvis administrasjonen avbrytes, fortsett å administrere på samme sted, eller på et annet sted.

Ikke administrer andre subkutane legemidler på samme sted som brukes til OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning.

OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning er forlikelig med:

- Polypropylen
- Polykarbonat
- Polyetylen
- Polyuretan
- Polyvinylklorid

- Fluorert etylenpropylen
- Rustfritt stål

Oppbevaringsbetingelser og holdbarhet

Uåpnet hetteglass

OPDIVO skal **oppbevares i kjøleskap** (2 °C til 8 °C). Hetteglassene skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. OPDIVO skal ikke fryses.

Bruk ikke OPDIVO etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevaring i sprøyten

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart etter at det er overført fra hetteglasset til sprøyten, siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatiske midler. Hvis den ikke brukes umiddelbart, kan OPDIVO injeksjonsvæske, oppløsning overført til sprøyten oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys i opptil 7 dager og/eller ved romtemperatur 20 °C til 25 °C og rombelysning i opptil 8 timer. Kast hvis lagringstiden overskrider disse grensene. Aseptisk håndtering skal sikres under klargjøring av sprøyten til injeksjon.

Avfall

Ikke spar på rester av injeksjonsoppløsningen til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.